

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Уральский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России)  
Кафедра фармакологии и клинической фармакологии

# Клиническая фармакология средств для лечения гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций

Электронное учебное пособие для студентов лечебно-  
профилактического факультета

Екатеринбург  
2020

Клиническая фармакология средств для лечения острых респираторных вирусных инфекций : электронное учебное пособие для студентов лечебно-профилактического факультета. Екатеринбург. 2020.

**Составители:** Изможерова Н.В., Бахтин В.М., Курындина А.А., Абдуллаев А.Н., Вихарева А.А., Кадников Л.И., Спевак А.И., Шамбатов М.А.

**Рецензенты:**

Д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной терапии и скорой медицинской помощи Попов А.А.;  
Д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики Теплякова О.В.

Пособие одобрено на заседании Центрального методического совета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России № 1 от 16.09.2020.

# Содержание

1. [Общая характеристика ОРВИ](#)
2. [Принципы этиотропной терапии ОРВИ](#)
3. [Средства для лечения ОРВИ](#)
  1. [Средства с прямым противовирусным действием](#)
    1. [Блокаторы  \$M\_2\$ -каналов](#)
    2. [Ингибиторы нейраминидазы](#)
    3. [Аналоги азотистых оснований](#)
    4. [Ингибиторы фузии](#)
  2. [Средства с опосредованным противовирусным действием](#)
    1. [Интерфероны](#)
    2. [Индукторы интерферонов](#)
4. [Обзор клинических рекомендаций по лечению гриппа и ОРВИ](#)
5. [Приложение 1. Классификация индукторов ИФН](#)
6. [Приложение 2. Контрольные вопросы](#)
7. [Приложение 3. Тестовые задания для самоконтроля](#)

# Список сокращений

- CLR – рецептор лектинов C-типа
- COVID-19 – новая коронавирусная инфекция 2019 г.
- INFAR – рецептор интерферона 1 типа
- INFGR – рецептор интерферона 2 типа
- MERS – ближневосточный острый респираторный синдром
- NLR – NOD-подобный рецептор
- PRR – общераспознающий рецептор
- SARS – тяжёлый острый респираторный синдром
- TLR – Toll-подобный рецептор
- АДФ – аденозиндифосфат
- АТФ – аденозинтрифосфат
- ВГВ – вирус гепатита В
- ВГС – вирус гепатита С

# Список сокращений

- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЗНО – злокачественное новообразование
- ИФН – интерферон
- МНН – международное непатентованное наименование
- ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
- ПАМП – патоген-ассоциированный молекулярный паттерн
- ПВП – противовирусный препарат
- ПДИ – протеиндисульфидизомераза
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- СК – сиаловые кислоты
- ЦНС – центральная нервная система
- Знаком «\*» обозначены торговые наименования лекарственных препаратов

# 1. Общая характеристика ОРВИ

# Определение ОРВИ

- **Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ)** – группа воспалительных заболеваний дыхательных путей вирусной этиологии, объединяющая:
  - Грипп
  - Парагрипп
  - Аденовирусную инфекцию
  - Коронавирусную инфекцию
  - Риновирусную инфекцию
  - Респираторно-синцитиальную инфекцию
  - Энтеровирусную, метапневмовирусную, реовирусную, бокавирусную и др. инфекции

# Определение ОРВИ

- **ОРВИ** – заболевание, для которого характерно:
  1. Острое начало болезни
  2. Повышенная или нормальная температуры тела
  3. Наличие по крайней мере одного из следующих четырех «респираторных» симптомов:
    - Кашель
    - Боль в горле (фарингит)
    - Одышка
    - Насморк (ринит)
  4. Клиническое заключение о том, что заболевание обусловлено инфекцией



# 1. Грипп

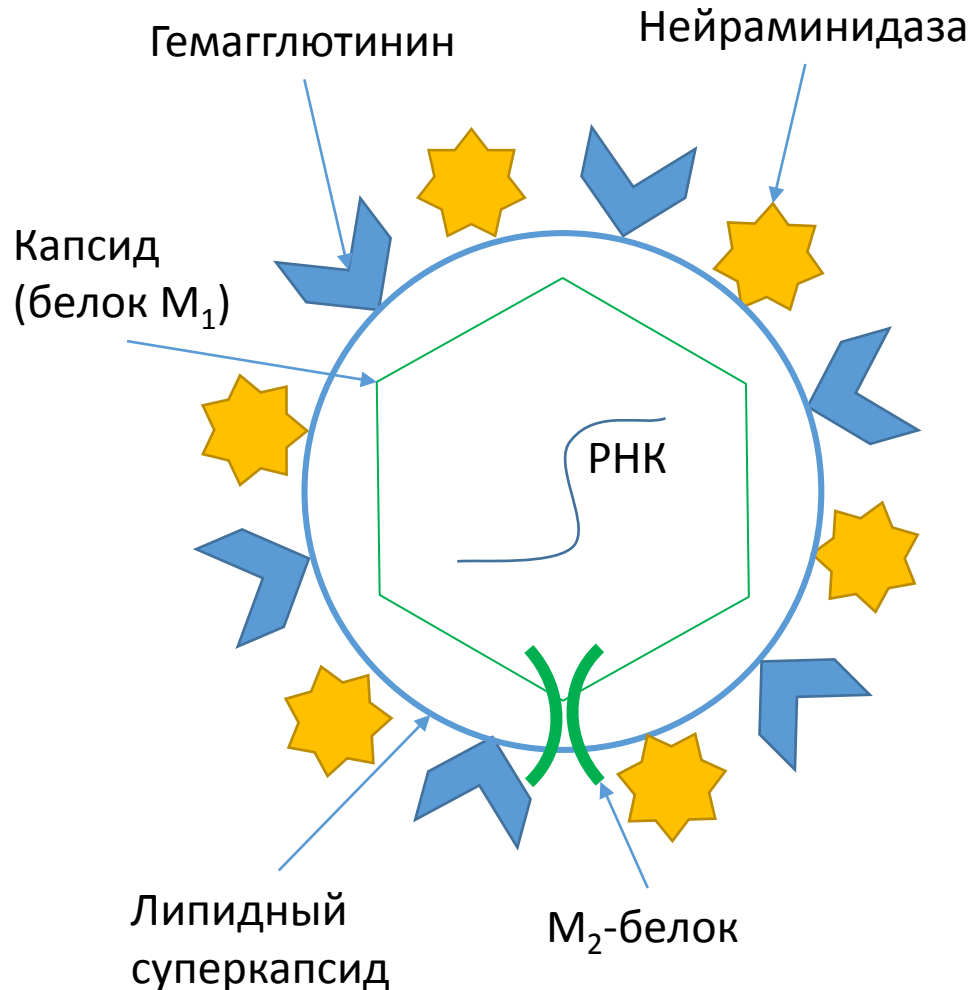
- **Грипп** – острая вирусная инфекционная болезнь с воздушно-капельным путем передачи возбудителя, характеризующаяся:
  - Острым началом
  - Лихорадкой (с температурой 38°C и выше)
  - Общей интоксикацией
  - Поражением дыхательных путей
  - Большой частотой развития осложнений

# Этиология гриппа

- Возбудители:
  - Семейство Orthomyxoviridae
    - Род *Alphainfluenzavirus* – возбудитель гриппа А
    - Род *Betainfluenzavirus* – возбудитель гриппа В
    - Род *Gammainfluenzavirus* – возбудитель гриппа С
    - Род *Deltainfluenzavirus* – возбудитель гриппа D
- Оболочка: сложная (белковый капсид и липидный суперкапсид)
- Геном: однонитевая фрагментированная (-) РНК

Наиболее  
значимы

# Белки вируса гриппа



- **Гемагглютинин** – белок, участвующий в рецепции и фузии вируса
- **Нейраминидаза** – фермент, участвующий в эффлюксе вирусных частиц
- **M<sub>2</sub>-белок** – ионный канал, пронизывающий обе оболочки, необходим для депротенинизации вируса, имеется только у рода *Alphainfluenzavirus*
- Вирусы рода *Betainfluenzavirus* содержат модифицированный ионный канал **BM<sub>2</sub>**

# Клиническая картина гриппа

- **Лихорадка** (субфебрильная – фебрильная, быстрое нарастание)
- **Синдром интоксикации** (головная боль, менингеальные симптомы)
- **Катаральный синдром** (трахеит: кашель, першение и сухость за грудиной; фарингит; скудные выделения из носа)

## 2. Парагрипп

- **Парагрипп** – ОРВИ, характеризующаяся умеренно выраженной интоксикацией и поражением верхних отделов дыхательных путей, преимущественно гортани
- **Возбудители:**
  - **Семейство** *Paramyxoviridae*
    - **Род** *Respirovirus*
    - **Род** *Rubulavirus*
- **Оболочка:** простая (белковый капсид)
- **Геном:** однонитевая нефрагментированная (-) РНК

### 3. Аденовирусная инфекция

- **Аденовирусная инфекция** – группа ОРВИ с поражением слизистых оболочек дыхательных путей, глаз, кишечника и лимфоидной ткани преимущественно у детей и лиц молодого возраста
- Возбудители:
  - Семейство *Adenoviridae*
    - Род *Mastadenovirus*
- Оболочка: простая (белковый капсид)
- Геном: линейная двунитевая ДНК

# 4. Коронавирусная инфекция

- **Коронавирусная инфекция** – ОРВИ, характеризующаяся клинической картиной ринита и доброкачественным течением
- Систематика возбудителей:
  - **Семейство *Coronaviridae***
    - **Род *Alphacoronavirus***
    - **Род *Betacoronavirus***
    - **Род *Gammacoronavirus***
    - **Род *Deltacoronavirus***
- Оболочка: сложная (белковый капсид и липидный суперкапсид)
- Геном: спиралевидная однонитевая (+) РНК

# Тяжёлые коронавирусные инфекции

- **Тяжёлый острый респираторный синдром (SARS), Ближневосточный острый респираторный синдром (MERS), Новая коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19)\*** – тяжёлые формы коронавирусной инфекции, вызываемые соответственно вирусами SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2, характеризующиеся цикличностью, выраженной интоксикацией, поражением альвеолярного эпителия и развитием дыхательной недостаточности

\*Лечение SARS, MERS и COVID-19 не рассматривается в данном пособии



# 5. Риновирусная инфекция

- **Риновирусная инфекция** – ОРВИ, характеризующаяся доброкачественным течением с преимущественным поражением слизистой оболочки носа
- **Возбудители:**
  - **Семейство** *Picornaviridae*
    - **Род** *Enterovirus*
      - **Виды** *Rhinovirus A, B, C*
- **Оболочка:** простая (белковый капсид)
- **Геном:** нефрагментированная однонитевая РНК

## 6. Респираторно-синцитиальная инфекция

- **Респираторно-синцитиальная инфекция** – ОРВИ, поражающая преимущественно нижние дыхательные пути с развитием бронхита и бронхиолита
- **Возбудитель:**
  - **Семейство** *Pneumoviridae*
    - **Род** *Orthopneumovirus*
- **Оболочка:** простая (белковый капсид)
- **Геном:** однонитевая (-) РНК

# Клинические синдромы ОРВИ

- Лихорадка
- Интоксикационный синдром
- Катарально-респираторный синдром
- Лимфопролиферативный синдром  
(аденовирусная инфекция)

# Катарально-респираторный синдром при ОРВИ

| Инфекция  | Тип катарального синдрома           |
|---|-------------------------------------|
| Грипп   | Трахеит, пневмония                  |
| Парагрипп   | Ринофарингит, ларингит, ложный круп |
| Аденовирусная инфекция  | Фарингит, тонзиллит, бронхит        |
| Коронавирусная инфекция, не ассоциированная с SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 | Ринофарингит, бронхит (редко)       |
| Риновирусная инфекция   | Ринит, риносинусит, фарингит        |
| Респираторно-синцитиальная инфекция   | Бронхит, бронхиолит                 |

# Дифференциальная диагностика гриппа и других ОРВИ

| Признак             | Грипп                                | Другие ОРВИ  |
|---------------------|--------------------------------------|--|
| Начало              | Внезапное (в течение часов)          | Постепенное (в течение суток)                      |
| Интоксикация        | Выраженная                           | Умеренная/слабая                                   |
| Температура тела    | Фебрильная ( $\geq 38,0$ °C)         | Субфебрильная (37,0 – 37,9 °C)                     |
| Головная боль       | Сильная                              | Умеренная/отсутствует                              |
| Миалгии, артралгии  | Выражены                             | Не выражены  |
| Кашель              | Сухой надсадный                      | Отсутствует, либо влажный, при парагриппе – лающий |
| Катаральный синдром | Не выражен (саднение по ходу трахеи) | Выражен (насморк, першение в горле)                |

## 2. Принципы этиотропной терапии ОРВИ

# Принципы этиотропной терапии ОРВИ (1)

- Раннее начало (в первые 48 часов) без ожидания лабораторной верификации → *приоритет клинической диагностики*
- Использование препаратов с соответствующим спектром активности → *необходимость дифференциальной диагностики гриппа и других ОРВИ*
  - Грипп – противовирусные препараты
  - Другие ОРВИ – препараты с широким спектром активности
- Чёткое соблюдение кратности и продолжительности приёма препаратов
- Критерий эффективности противовирусной терапии – снижение температуры и выраженности других симптомов в течение 48 часов

# Принципы этиотропной терапии ОРВИ (2)

- Применение препаратов с доказанной эффективностью
- Медикаментозное этиотропное лечение при ОРВИ доказано только в отношении одного возбудителя – вируса гриппа
- ВОЗ для лечения гриппа рекомендует применение этиотропных химиопрепаратов, блокирующих репликацию вируса, т. е. обладающих прямым противовирусным действием



# Противовирусные препараты

- **Противовирусные препараты (ПВП)** – средства этиотропного действия для профилактики и лечения вирусных заболеваний, оказывающие прямое ингибирующее действие на определенный этап цикла размножения вируса
- Не уничтожают вирусы, а тормозят их размножение, оказывая *вирусостатический* эффект → *важно раннее назначение* до интенсивной вирусной репликации

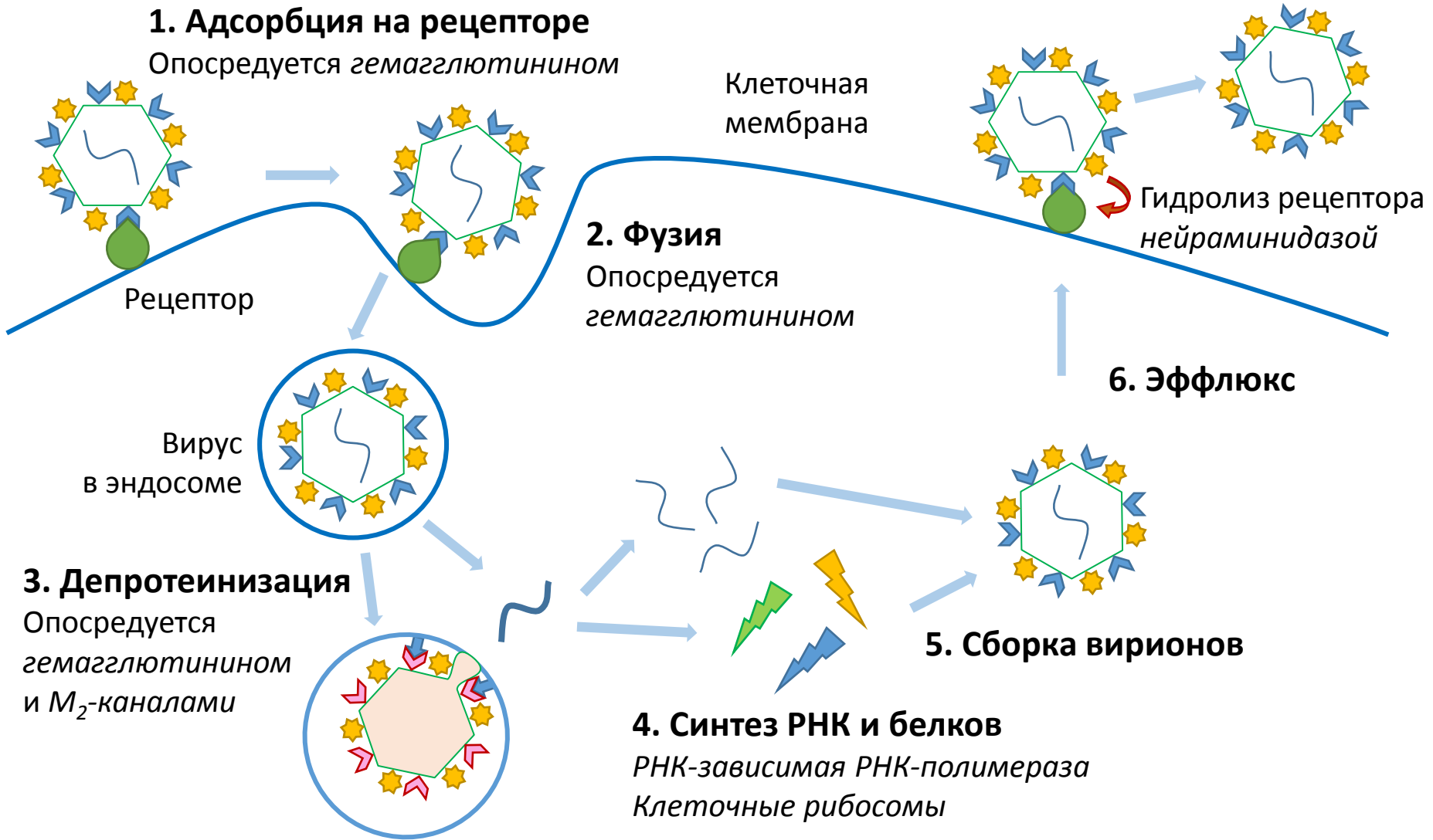
# Жизненный цикл вируса

1. Адсорбция вируса на клеточных рецепторах
2. Проникновение в клетку (фузия) по двум вариантам:
  1. Рецепторозависимый эндоцитоз
  2. Слияние с клеточной мембраной
3. Депротенинизация
4. Синтез белков и нуклеиновых кислот
5. Формирование вирионов
6. Выход вирусов из клетки (эффлюкс) по двум вариантам:
  1. Лизис – выход с гибелью клетки
  2. Экзоцитоз – выход без гибели клетки

# Жизненный цикл вируса гриппа

## 1. Адсорбция на рецепторе

Опосредуется *гемагглютинином*



# Жизненный цикл вируса гриппа

- 1. Адсорбция:** вирион с помощью гемагглютинаина адсорбируется на клеточных рецепторах (мукополисахаридах, содержащие сиаловые кислоты)
- 2. Фузия:** с помощью гемагглютинаина вирионы проникают через клеточную мембрану путём эндоцитоза и оказываются в эндосомах с кислым содержимым
- 3. Депротеинизация:** через  $M_2$ -каналы под капсид вируса проникают ионы водорода, изменяется конформация гемагглютинаина, оболочка эндосомы сливается с суперкапсидом, и вирусная РНК высвобождается

# Жизненный цикл вируса гриппа

4. **Синтез РНК- и белков:** на минус-РНК синтезируется плюс-РНК, на её матрице – белки (с помощью клеточных рибосом) и РНК дочерних вирусов
5. **Сборка дочерних вирионов:** РНК и белки соединяются в простые вирусные частицы
6. **Эффлюкс:** дочерние вирионы выходят из клетки, получая липидный суперкапсид, и сразу же адсорбируются на рецепторах. Нейраминидаза гидролизует рецептор, что способствует отделению дочерних вирионов от клетки

# Классификация средств для лечения ОРВИ

## **1. Препараты прямого противовирусного действия**

1. Блокаторы  $M_2$ -каналов
2. Ингибиторы нейраминидазы
3. Аналоги азотистых оснований
4. Блокаторы слияния (фузии)

## **2. Препараты с опосредованным противовирусным действием**

1. Интерфероны
2. Индукторы интерферонов

# 3. Средства для лечения ОРВИ

# 1. Препараты прямого противовирусного действия

## 1.1. Блокаторы $M_2$ -каналов (адамантаны)

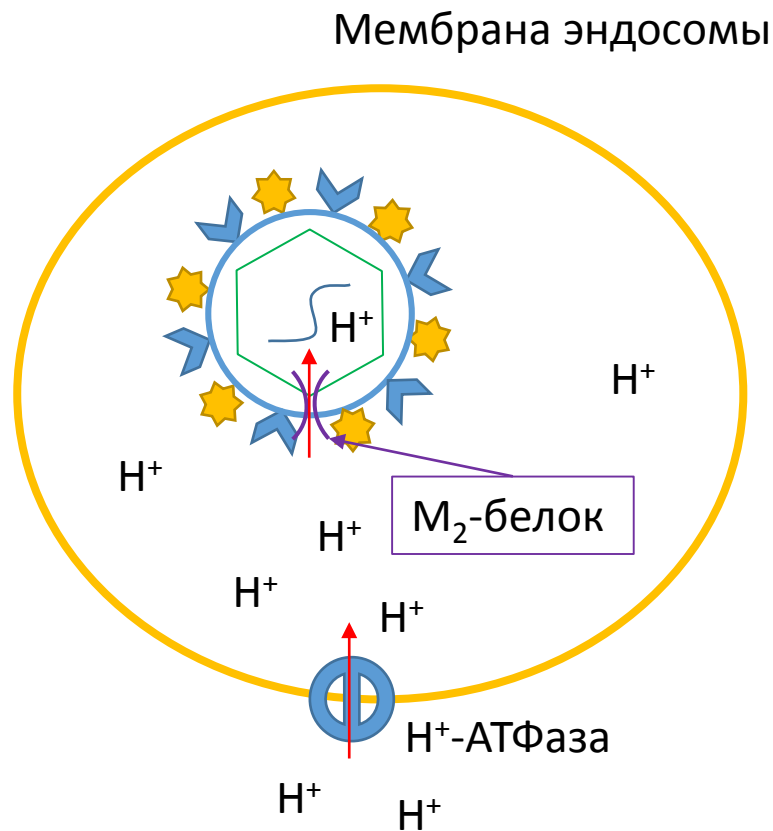
- **Препараты:**

- Амантадин
- Римантадин (Ремантадин<sup>®</sup>)

- **Мишень** –  $M_2$ -белок оболочки вируса гриппа рода *Alphanfluenzavirus* (Вирус гриппа А)

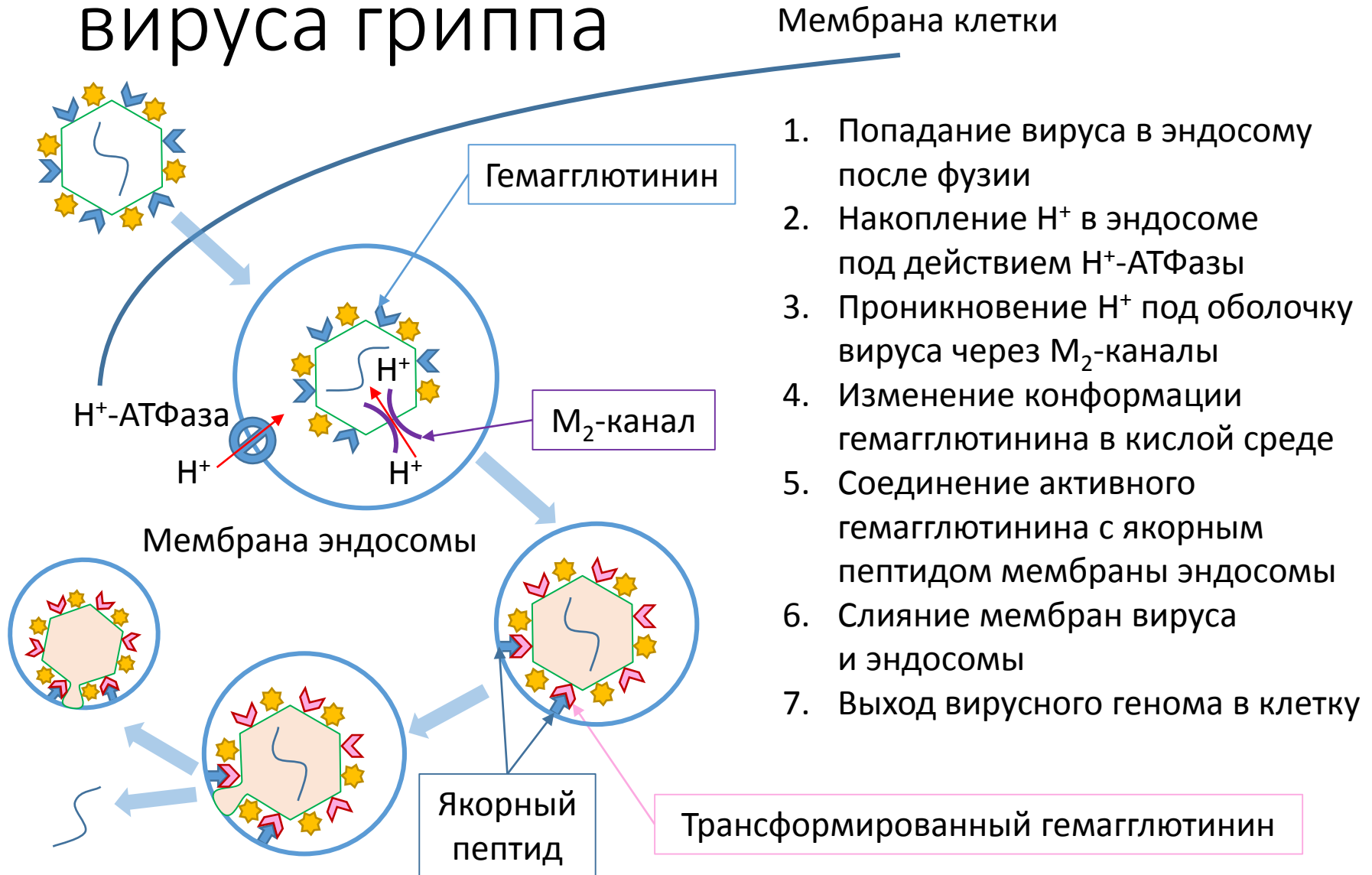
- Влияют на **депротеинизацию** вируса гриппа

- **Эндосома** – органелла-везикула, образующаяся при эндоцитозе из плазматической мембраны, закисляющая своё содержимое под воздействием протонной АТФ-азы ( $H^+$ -АТФаза)

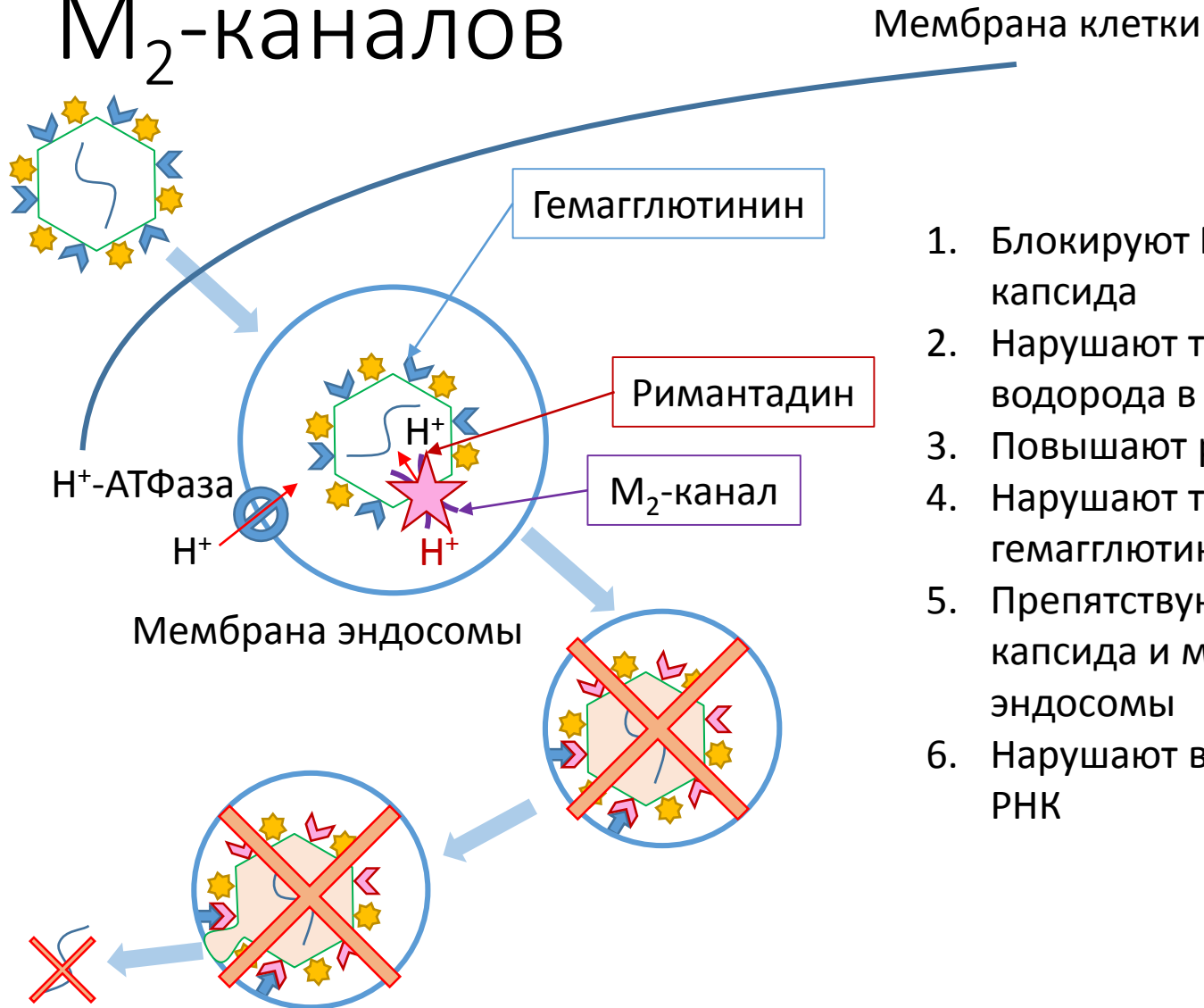




# Процесс депротеинизации вируса гриппа



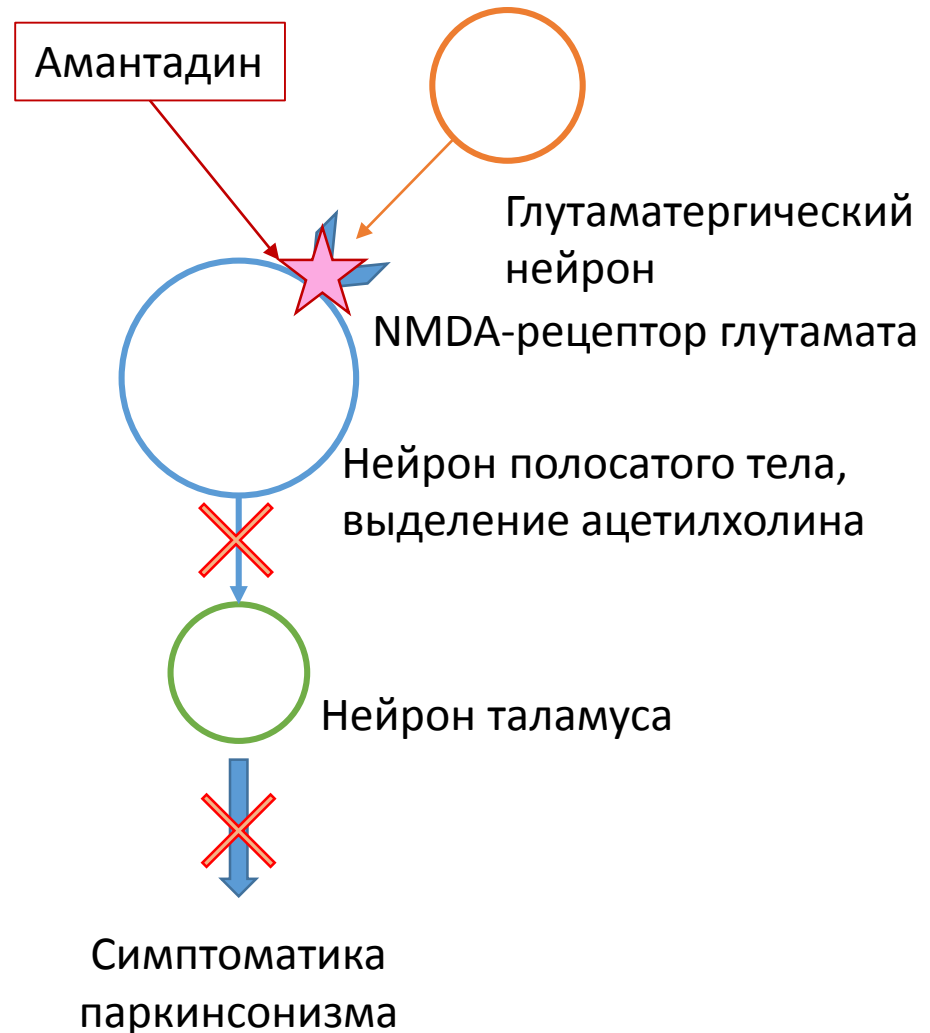
# Механизм действия блокаторов $M_2$ -каналов



1. Блокируют  $M_2$ -каналы капсида
2. Нарушают ток ионов водорода в капсид
3. Повышают pH в эндосоме
4. Нарушают трансформацию гемагглютинина
5. Препятствуют слиянию капсида и мембраны эндосомы
6. Нарушают выход вирусной РНК

# Действие препаратов на ЦНС

- Блокируют NMDA-рецепторы глутамата в неостриатуме
- Снижают натриевый ток в холинергические нейроны полосатого тела
- Снижают выделение ацетилхолина нейронами стриатума
- Уменьшают симптоматику синдрома паркинсонизма
- **Амантадин используется как препарат для лечения паркинсонизма**



# Противопоказания к применению адамантанов

- Гиперчувствительность
- Острые заболевания печени
- Острые и хронические заболевания почек
- Тиреотоксикоз (из-за риска накопления катехоламинов)
- Беременность и лактация
- Детский возраст до 7 лет
- Глюкозо-галактозная мальабсорбция

# Побочные эффекты

- Чаще у амантадина, т. к. более выражено действие на ЦНС; препарат не используется для лечения гриппа
- Психоневрологические расстройства
  - Гиперкинезы
  - Спутанность сознания
  - Галлюцинации, возбуждение
  - Подавленное настроение

# Резистентность

- С 2009 г. наблюдается высокая (до 100%) повсеместная резистентность циркулирующих штаммов вируса гриппа А (H3N2, H1N1 и др.) к адамантанам
- Причина – мутация S31N в сегменте РНК, кодирующем M<sub>2</sub>-белок → *приобретённая резистентность вирусов гриппа А*
- Вирусы гриппа В содержат модифицированный ионный канал (VM<sub>2</sub>), неспособный связываться с адамантанами → *природная резистентность вирусов гриппа В*

Амантадин и римантадин  
не должны использоваться для  
лечения гриппа\*

\*Клинические рекомендации «Грипп у взрослых», 2017 г.

# 1. Препараты прямого противовирусного действия

## 1.2. Ингибиторы нейраминидазы

- **Препараты:**

- Осельтамивир (Тамифлю<sup>®</sup>, Селтавир<sup>®</sup>, Номидес<sup>®</sup> и др.)
- Занамивир (Реленза<sup>®</sup>)
- Перамивир и ланинамивир – не зарегистрированы в Российской Федерации

- **Мишень** – нейраминидаза

- Влияют на **выход (эффлюкс) вирионов** из клетки

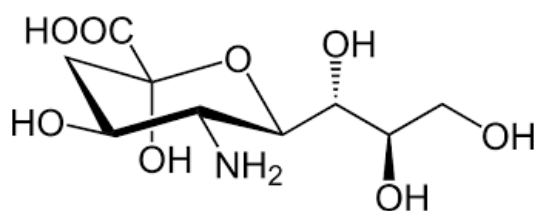
# Функции нейраминидазы вируса гриппа

- Нейраминидаза – фермент капсида, отщепляющий сialовые кислоты полисахаридов
- Сialовые кислоты (СК) – производные нейраминовой кислоты – компоненты полисахаридов клеточных мембран и слизи, служат рецепторами для вируса гриппа
- Вирусы адсорбируются на полисахаридах, содержащих СК – как при проникновении в клетку, так и при выходе из неё
- Функции нейраминидазы:
  1. Отщепление СК от рецептора к вирусу, облегчение эффлюкса
  2. Отщепление СК от гликопротеинов слизи, облегчение распространения вируса по слизистым оболочкам

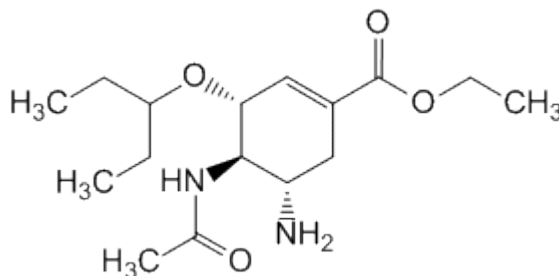


# Структура ингибиторов нейраминидазы

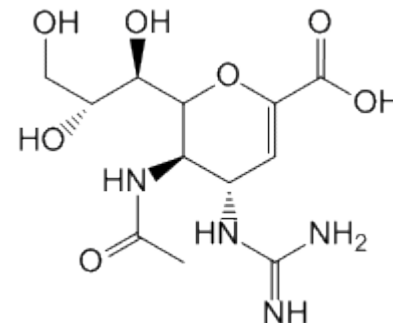
- Препараты структурно схожи с нейраминовой кислотой



Нейраминовая кислота

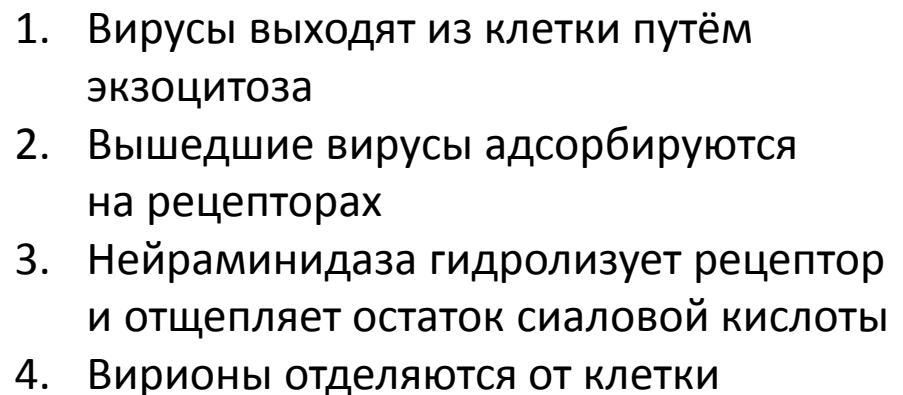


Осельтамивир



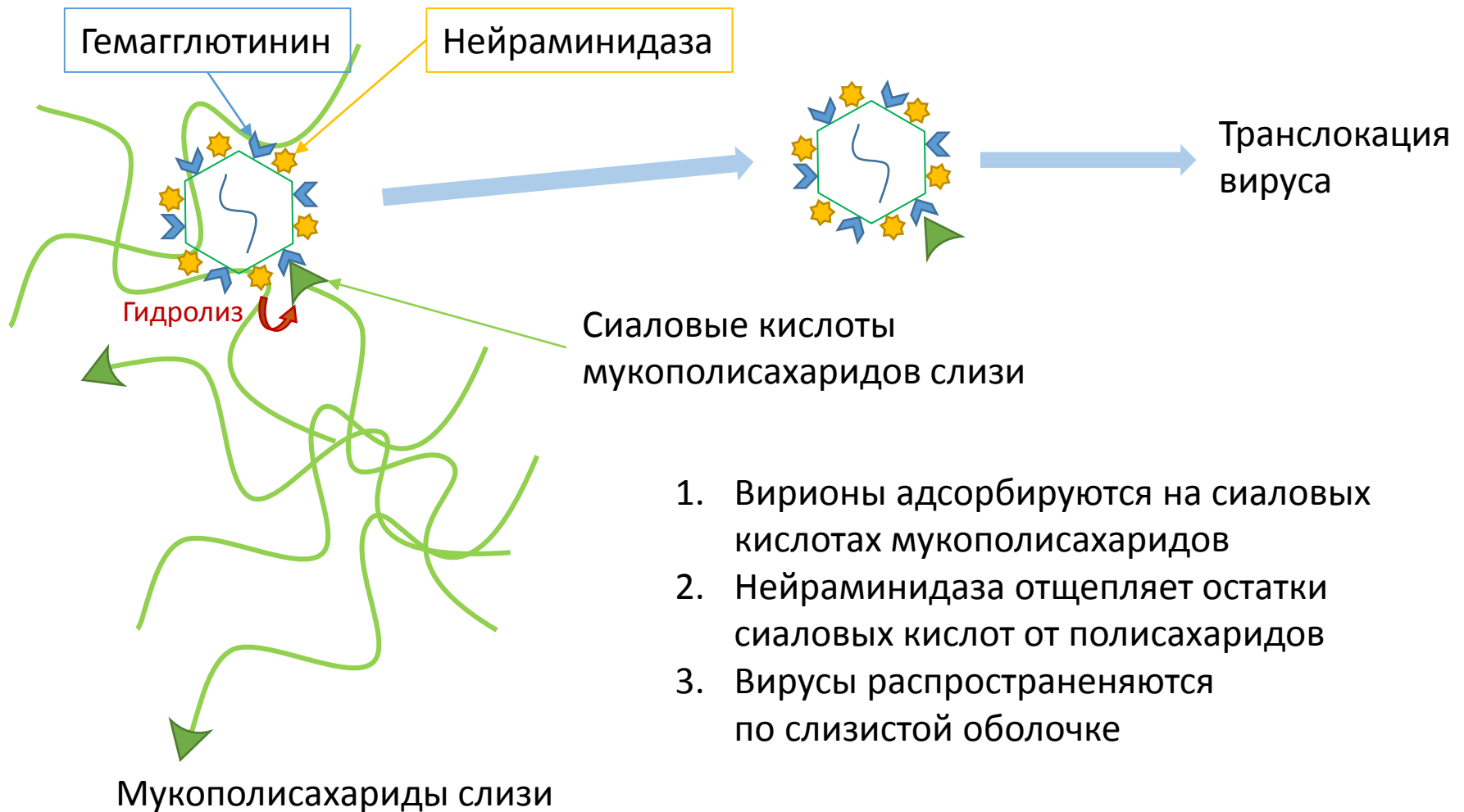
Занамивир

## 1. Эффлюкс вирионов

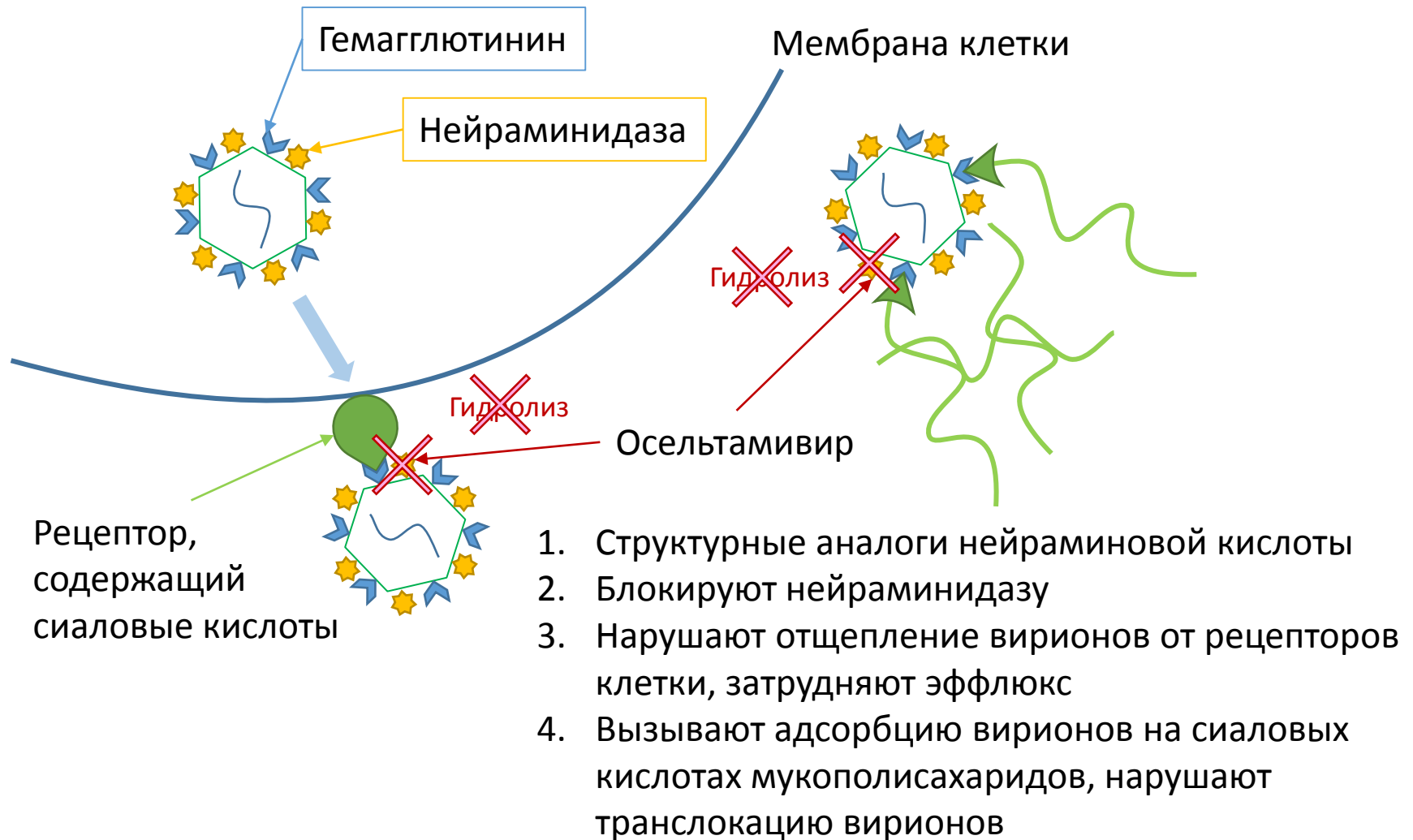


# Функции нейраминидазы

## 2. Распространение по слизистым



# Механизм действия ингибиторов нейраминидазы



# Показания к применению

- Лечение гриппа у взрослых и детей:
  - Осельтамивир – старше 1 года
  - Занамивир – старше 5 лет
- Профилактика гриппа у взрослых и детей:
  - Осельтамивир – старше 1 года
  - Занамивир – старше 5 лет

Осельтамивир и занамивир входят в  
международные клинические рекомендации  
по лечению и профилактике гриппа\*

\*Клинические рекомендации «Грипп у взрослых», 2017 г.

# Формы выпуска

## Осельтамивир

- Капсулы для приёма внутрь
- Порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь (отсутствует в РФ)



## Занамивир

- Дозированный порошок для ингаляций



# Предпочтительный выбор препарата\*

- Препарат первой линии – осельтамивир
- Занамивир предпочтителен в случаях:
  - Резистентности вируса А(Н1N1) к осельтамивиру
  - Отсутствию осельтамивира
  - Беременности
  - Тяжёлой почечной недостаточности

\*Клинические рекомендации «Грипп у взрослых» Минздрава России, 2017 г.

# Схема дозирования у взрослых

- Лечение гриппа у взрослых:
  - Осельтамивир (Тамифлю<sup>®</sup>): 75 мг (1 капсула) внутрь каждые 12 часов в течение 5 дней
  - Занамивир (Реленза<sup>®</sup>): 2 ингаляции по 5 мг каждые 12 часов в течение 5 дней
- Постконтактная профилактика гриппа у взрослых:
  - Осельтамивир (Тамифлю<sup>®</sup>): 75 мг (1 капсула) каждые 24 часа в течение 10 дней
  - Занамивир (Реленза<sup>®</sup>): 2 ингаляции по 5 мг каждые 24 часа в течение 10 дней
  - В период эпидемии гриппа длительность профилактического курса осельтамивира может быть увеличена до 6 недель, занамивира – до 1 месяца



# Лечение гриппа у детей

| Препарат                | Категория   | Схема приёма   |
|-------------------------|---|--|
| Осельтамивир (Тамифлю*) | От 1 года до 8 лет                                  | Масса тела $\leq 15$ кг – 30 мг;<br>15 – 23 кг – 45 мг;<br>23 – 40 кг – 60 мг:<br>Каждые 12 часов в течение 5 дней |
|                         | От 8 до 12 лет<br>или с массой<br>тела $\geq 40$ кг | 75 мг каждые 24 часа 5 дней  |
|                         | С 12 лет  | 75 мг каждые 24 часа 5 дней  |
| Занамивир (Реленза*)    | С 5 лет   | По 2 ингаляции (5 мг $\times$ 2) каждые 12 часов 5 дней  |

# Постконтактная профилактика гриппа у детей

| Препарат                             | Категория                                     | Схема приёма   |
|--------------------------------------|---|--|
| Осельтамивир (Тамифлю <sup>®</sup> ) | От 1 года до 8 лет                            | Масса тела $\leq 15$ кг – 30 мг;<br>15 – 23 кг – 45 мг;<br>23 – 40 кг – 60 мг:<br>Каждые 24 часа в течение 10 дней |
|                                      | От 8 до 12 лет или с массой тела $\geq 40$ кг | 75 мг каждые 24 часа 10 дней   |
|                                      | С 12 лет                                      | 75 мг каждые 24 часа 10 дней   |
| Занамивир (Реленза <sup>®</sup> )    | С 5 лет                                       | По 2 ингаляции (5 мг $\times$ 2) каждые 24 часа 10 дней  |

В период эпидемии гриппа длительность профилактического курса осельтамивира может быть увеличена до 6 недель, занамивира – до 1 месяца

# Особенности применения препарата Реленза<sup>®</sup>

- Форма выпуска – дозированный порошок для ингаляций
- Дозированный порошковый ингалятор – Дискхалер
- Порошок упакован в блистеры Ротадиск для использования с Дискхалером
- Составные части Дискхалера:
  - Корпус с крышкой и пластиковой иглой для прокалывания ячейки ротадиска
  - Колпачок для мундштука
  - Выдвижной лоток с мундштуком и вращающимся колесом, на которое помещается Ротадиск

# Внешний вид Дискхалера и Ротадисков

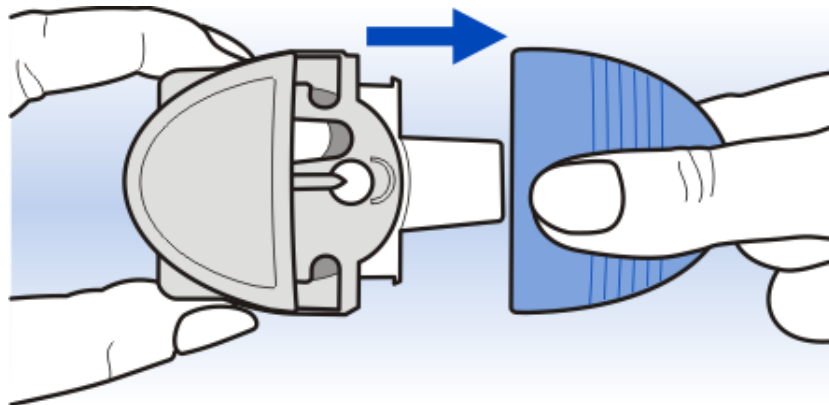
Дискхалер



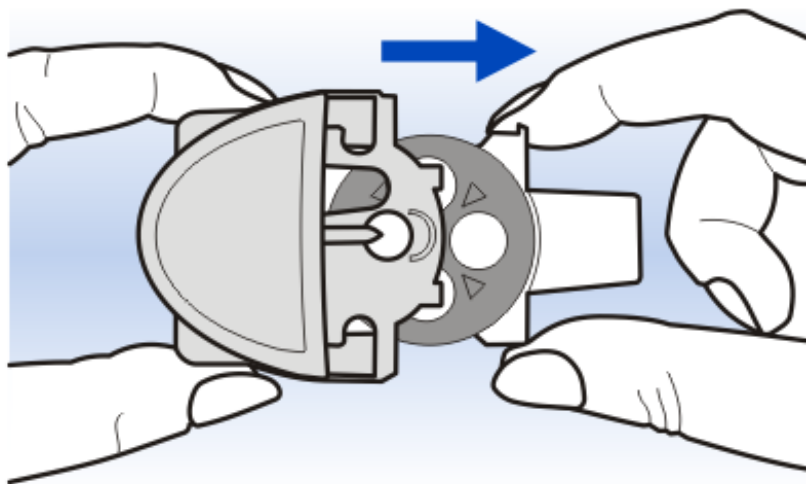
Ротадиски  
с 4 ячейками  
по 5 мг  
занамивира



# Загрузка Ротадиска в Дискхалер

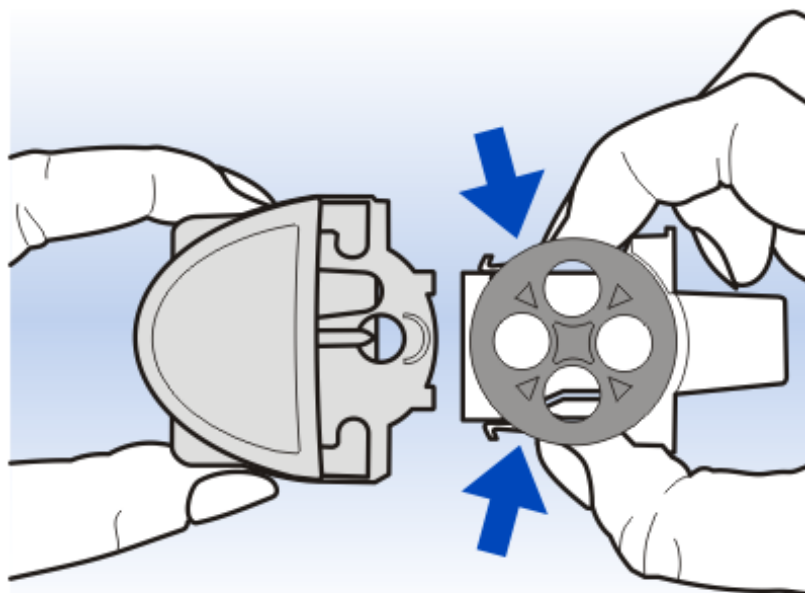


1. Снять колпачок с мундштука



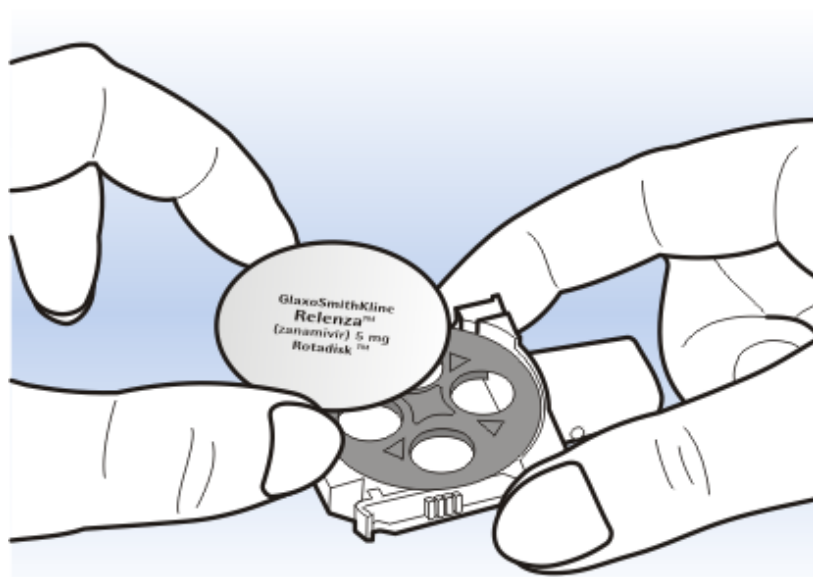
2. Осторожно вытянуть выдвижной лоток до выхода пластмассовых зажимов

# Загрузка Ротадиска в Дискхалер



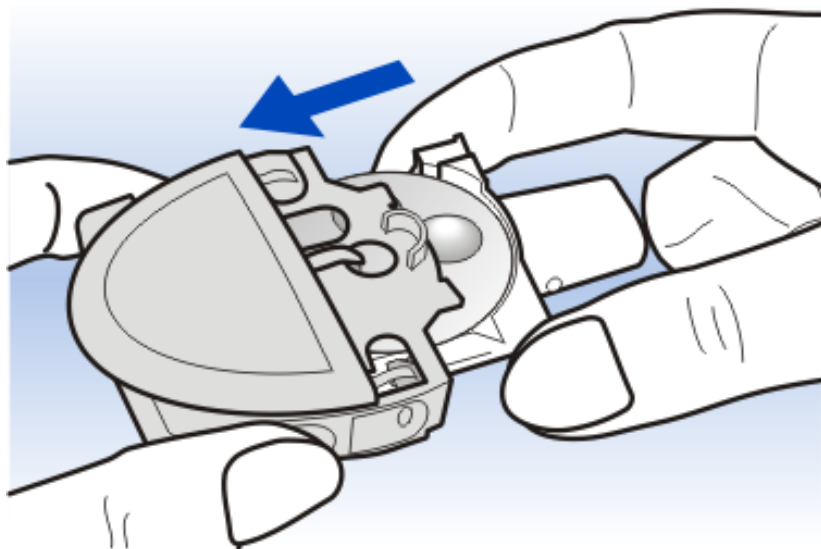
3. Вытянуть лоток полностью, сжав большим и указательным пальцем насечки на боковой стороне зажимов

# Загрузка Ротадиска в Дискхалер



4. Поместить Ротадиск на колесо напечатанной стороной вверх и ячейками вниз (ячейки должны попасть в отверстия колеса)

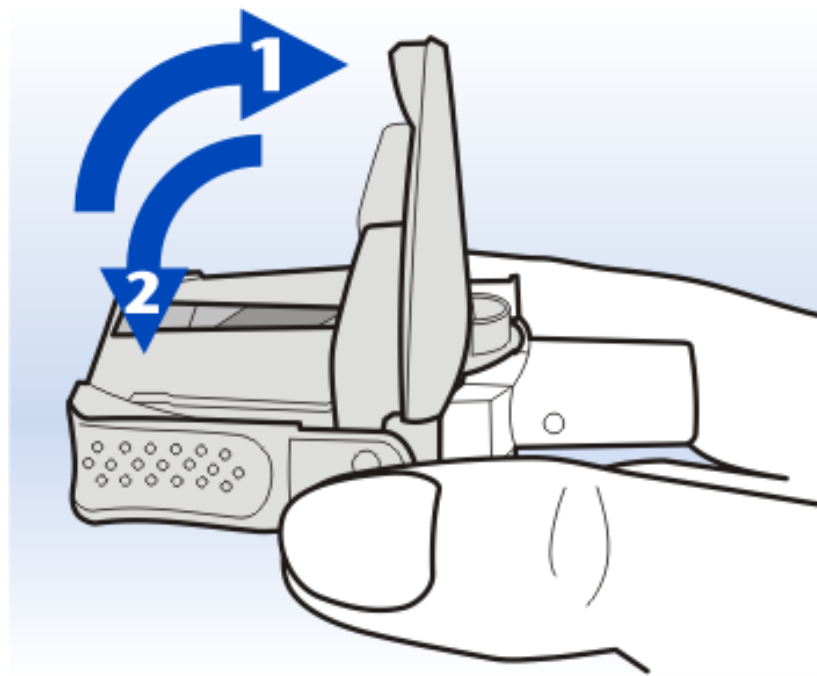
# Загрузка Ротадиска в Дискхалер



5. Вставить лоток обратно в Дискхалер. Если ингаляция не будет совершаться прямо сейчас, следует обратно надеть колпачок на мундштук



# Подготовка к ингаляции



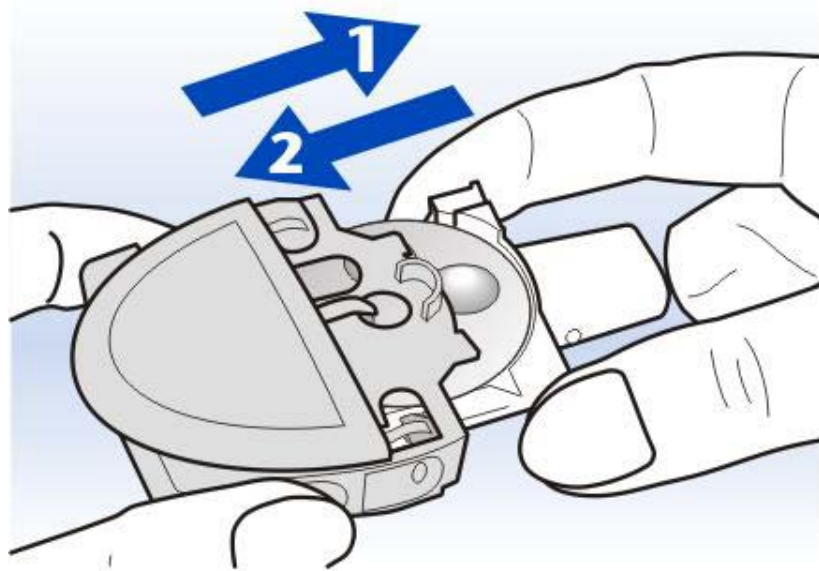
6. Держать Дискхалер горизонтально. Поднять крышку Дискхалера вверх до упора, чтобы проколоть фольгу ячейки Ротадиска. *Не следует поднимать крышку до установки лотка!*

# Проведение ингаляции



7. Сделать полный выдох, *не помещая ингалятор в рот* – иначе порошок выдуется из ячейки
8. Поместить мундштук между зубами, обхватить его губами
9. Сделать один быстрый глубокий вдох, задержать дыхание на несколько секунд

# Подготовка следующей ячейки



10. Выдвинуть лоток до упора и задвинуть обратно, при этом колесо повернётся на 1 ячейку. При необходимости повторить до тех пор, пока полная ячейка не расположится под иглой. Ингалировать вторую дозу (шаги 7-9)

# Подготовка к следующей ингаляции

11. После того, как была проведена ингаляция двух доз, следует протереть мундштук носовым платком и надеть колпачок
12. Каждый Ротадиск содержит 4 ячейки. Когда все ячейки пусты, необходимо достать Ротадиск из Дискхалера и вставить новый (шаги 1-5)
13. Прокалывать ячейку следует непосредственно перед ингаляцией

# Экстемпоральное приготовление суспензии Тамифлю<sup>®</sup>

- Инструкция по применению препарата Тамифлю<sup>®</sup> разрешает экстемпоральное изготовление суспензии из содержимого капсул при отсутствии в доступе формы «порошок для приготовления суспензии»
- У детей, подростков и взрослых с проблемой проглатывания капсул

# Экстемпоральное приготовление суспензии Тамифлю<sup>®</sup>

- **75 мг на приём** – содержимое капсулы высыпать в ложку со сладким продуктом (сок, йогурт, шоколадный сироп и др.), размешать и сразу же выпить смесь
- **Другие дозы** – содержимое капсулы высыпать в небольшую ёмкость, шприцом с метками добавить 5 мл воды и размешать. Набрать в шприц необходимое количество раствора (см. таблицу), смешать с чайной ложкой сладкого продукта и выпить

| Масса тела | Доза на 1 приём | Объём раствора |
|------------|-----------------|----------------|
| ≤ 15 кг    | 30 мг           | 2 мл           |
| 15 – 23 кг | 45 мг           | 3 мл           |
| 23 – 40 кг | 60 мг           | 4 мл           |

# Применение ингибиторов нейраминидазы у беременных и кормящих

- **Осельтамивир:**

- Контролируемые исследования не проводились
- Постмаркетинговые и наблюдательные исследования продемонстрировали пользу стандартного режима дозирования

- **Занамивир:**

- Исследования на людях не проводились
- У животных проникает через плаценту и в грудное молоко без токсических эффектов в перинатальном периоде

- **Препараты могут применяться, если ожидаемая для матери польза превышает риск для плода**

# Противопоказания к применению ингибиторов нейраминидаз

- **Осельтамивир:**

- Гиперчувствительность
- Терминальная почечная недостаточность (клиренс креатинина  $\leq 10$  мл/мин)
- Детский возраст до 1 года
- Тяжёлая печёночная недостаточность

- **Занамивир:**

- Гиперчувствительность
- С осторожностью – заболевания, сопровождающиеся бронхоспазмом, в т. ч. в анамнезе



# Побочные эффекты

- Препараты хорошо переносятся
- **Осельтамивир:**
  - Диспептические расстройства (тошнота и рвота), обусловлены раздражающим действием препарата на слизистую ЖКТ
  - Головная боль
- **Занамивир:**
  - Аллергические реакции, в т. ч. отёк лица и гортани
  - Случаи бронхоспазма
  - Сыпь, крапивница
  - Затруднение дыхания

# Отпуск из аптек

- Ингибиторы нейраминидазы отпускаются из аптек по рецепту

Rp.: Oseltamiviri 75 mg

D.t.d. N 10 in caps.

S. По 1 капсуле внутрь каждые 12 часов в течение 5 дней.

Rp.: Zanamiviri 5 mg

D.t.d. N 20.

S. Ингалировать по 2 дозы с помощью Дискхалера каждые 12 часов в течение 5 дней.

# 1. Препараты прямого противовирусного действия

## 1.3. Аналоги азотистых оснований

- **Препарат:** риамиловир (Триазавирин<sup>®</sup>)
- **Предполагаемые мишени** – РНК-полимераза, гемагглютинин, протеиндисульфидизомераза (ПДИ)
- Влияние на вирусный цикл изучено неполностью
- В экспериментах *in vitro* и *in vivo* демонстрирует широкую противовирусную активность
- **Зарегистрирован только для лечения гриппа**

# Историческая справка

- Риамиловир (Триазавирин<sup>®</sup>) разработан в лабораториях Уральского политехнического института (сейчас – Уральский федеральный университет) и Института органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН в конце XX – начале XXI в.
- Руководители исследования: акад. Чупахин О.Н., акад. Чарушин В.Н., акад. Киселёв О.И., чл.-корр. РАН Русинов В.Л.
- 2014 г. – регистрация препарата Триазавирин<sup>®</sup> (химическое наименование – метилтионитрооксодигидротриазолотриазинид натрия)
- Декабрь 2014 г. – поступление препарата в аптеки
- 2018 г. – регистрация МНН «риамиловир»

# Упаковка препарата Триазавирин\*



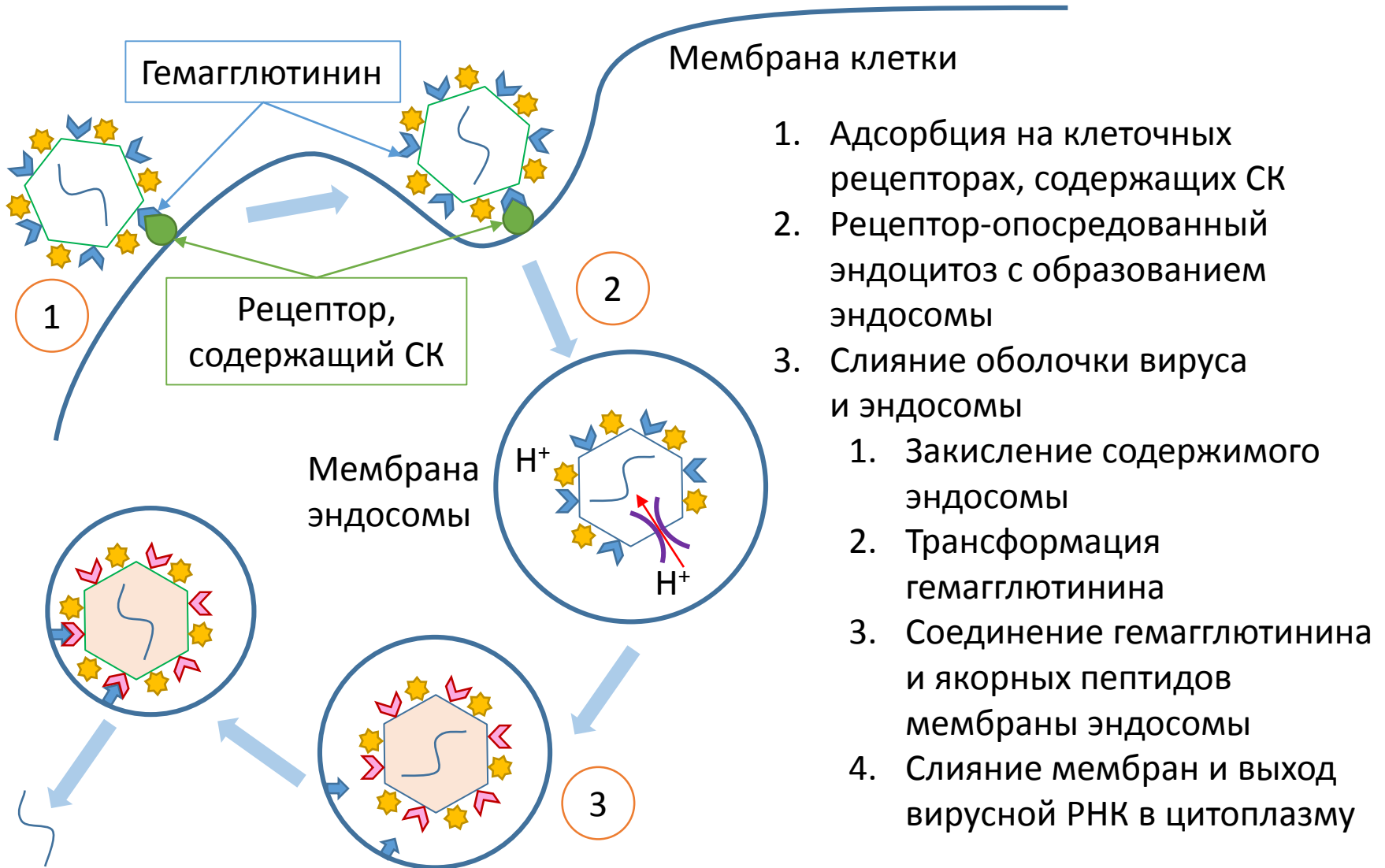
# Фармакодинамика риамиловира

- Механизм действия изучен неполностью
- Активность *in vivo* выше активности *in vitro* → вероятно образование более активных метаболитов
- Предполагаемые мишени активности:
  - Гемагглютинин
  - РНК-полимераза
  - Клеточная протеиндисульфидизомераза (ПДИ)

# Функции гемагглютини́на

- Гемагглютинин – поверхностный белок вируса гриппа
- Функции:
  1. Адсорбция на рецепторах, содержащих СК
  2. Рецептороопосредованный эндоцитоз с формированием везикул
  3. Слияние капсида и мембраны эндосомы с последующей депротенинизацией вирусного генома

# Функции гемагглютинаина

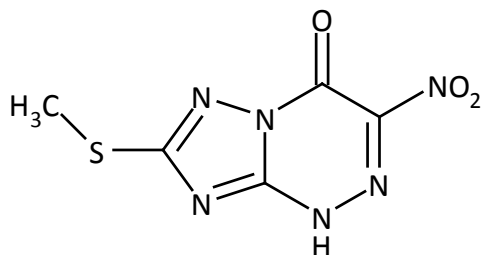




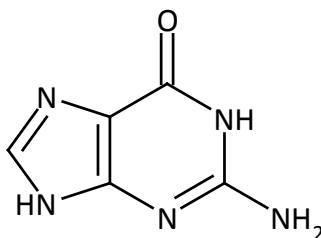
# Взаимодействие риамиловира с гемагглютинином

- Показано методом молекулярного докинга
- *Неизвестно*, на каком этапе вирусного цикла реализуется взаимодействие и какая из функций гемагглютенина блокируется

# Влияние риамиловира на РНК-полимеразу

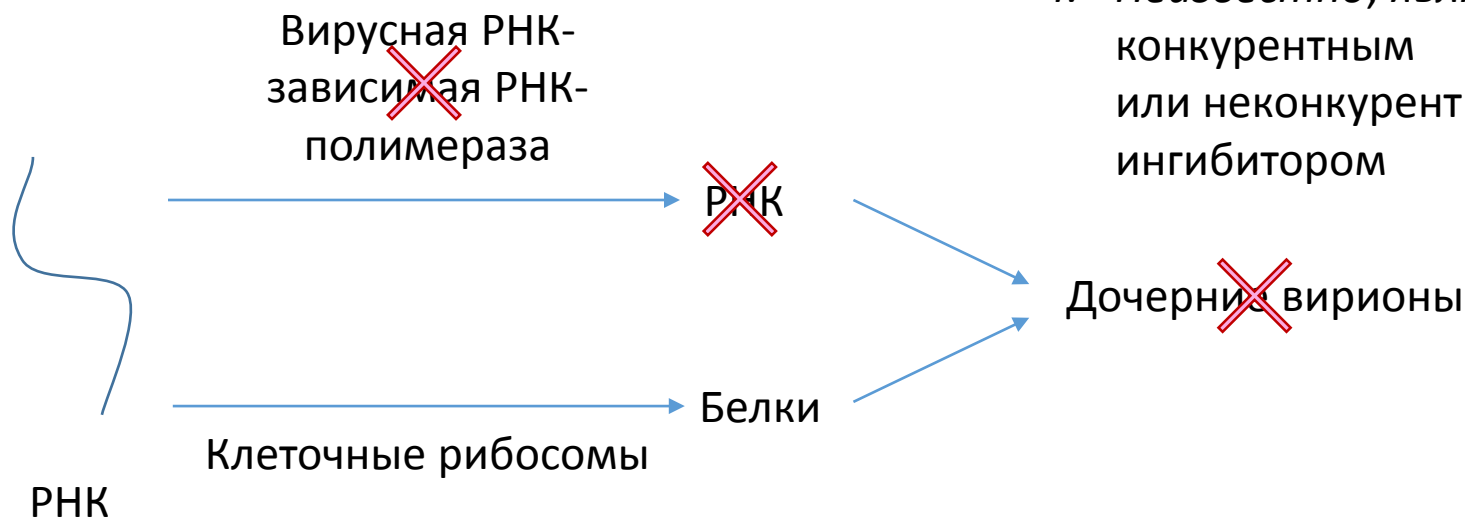


Риамилловир



Гуанин

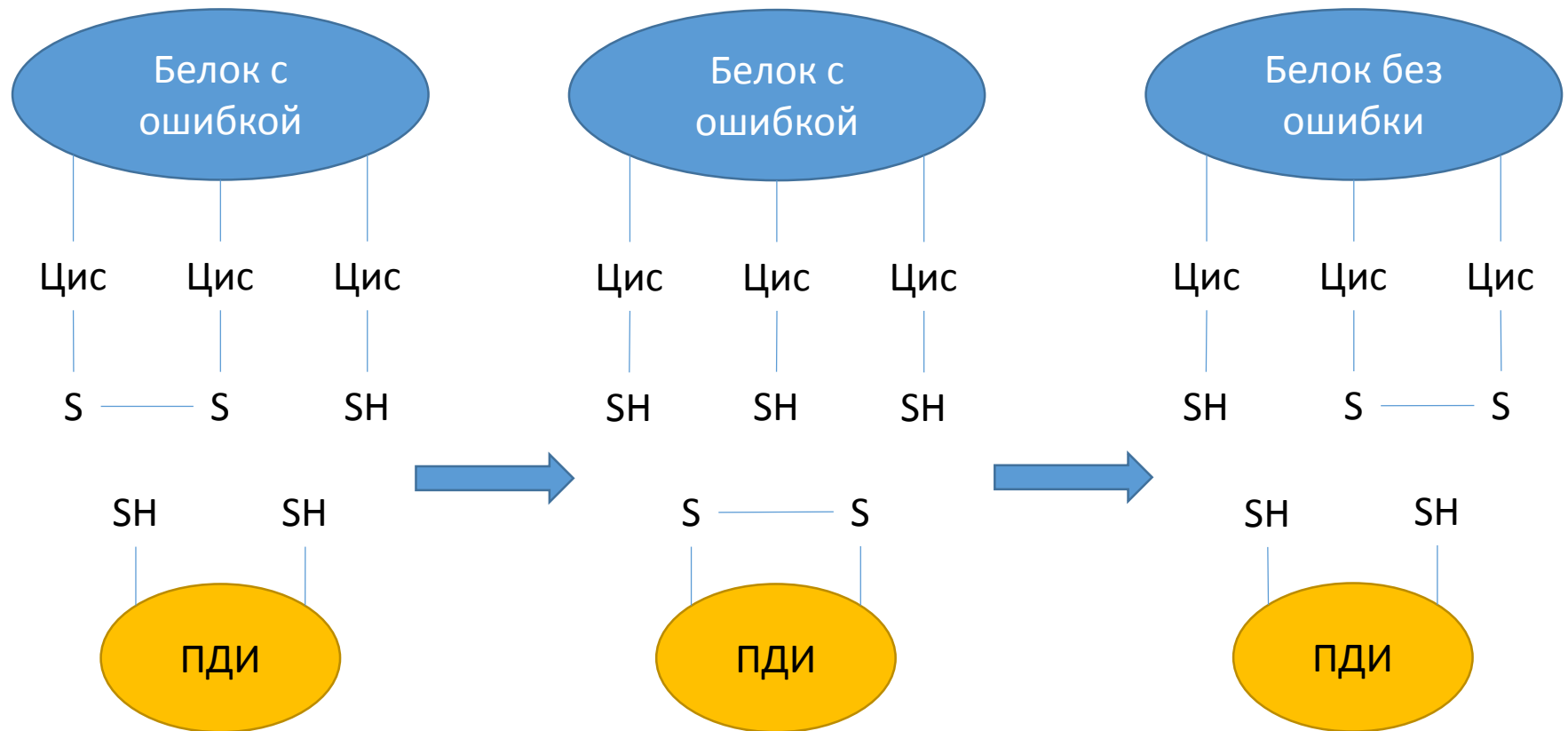
1. Является структурным аналогом гуанина (ложное азотистое основание)
2. Ингибирует РНК-зависимую РНК-полимеразу вируса гриппа
3. Нарушает синтез РНК
4. *Неизвестно*, является конкурентным или неконкурентным ингибитором



# ПДИ – предполагаемая мишень действия риамиловира

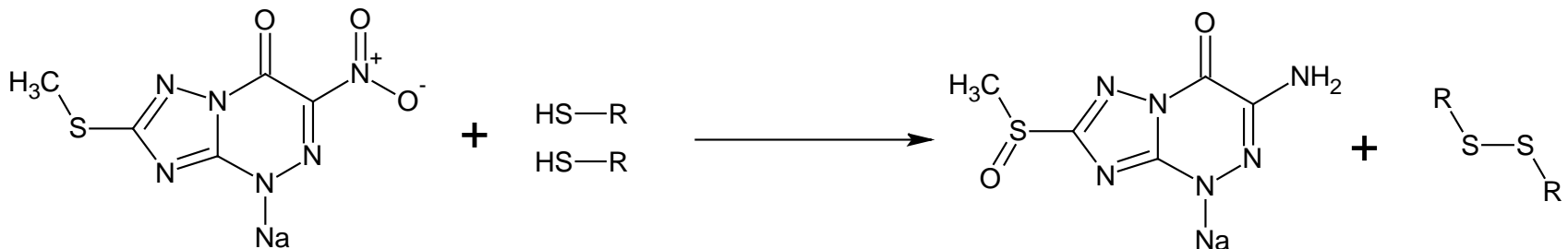
- **ПДИ** – белок-шаперон клеточных мембран
- **Функция** – окисление меркаптогрупп ( $-SH$ ) в составе остатков цистеина белков и образование дисульфидных связей ( $-S-S-$ )
- Фермент необходим для:
  - **Фолдинга** (сворачивания) белков в третичную и четвертичную структуру
  - **Поддержания** пространственной конфигурации белков
  - **Исправления** неправильно сформированной структуры белков
- Некоторые вирусы (ВГС, вирус лихорадки Денге и др.) используют клеточную ПДИ для фолдинга собственных белков

# Схема изомеризации белка под действием ПДИ

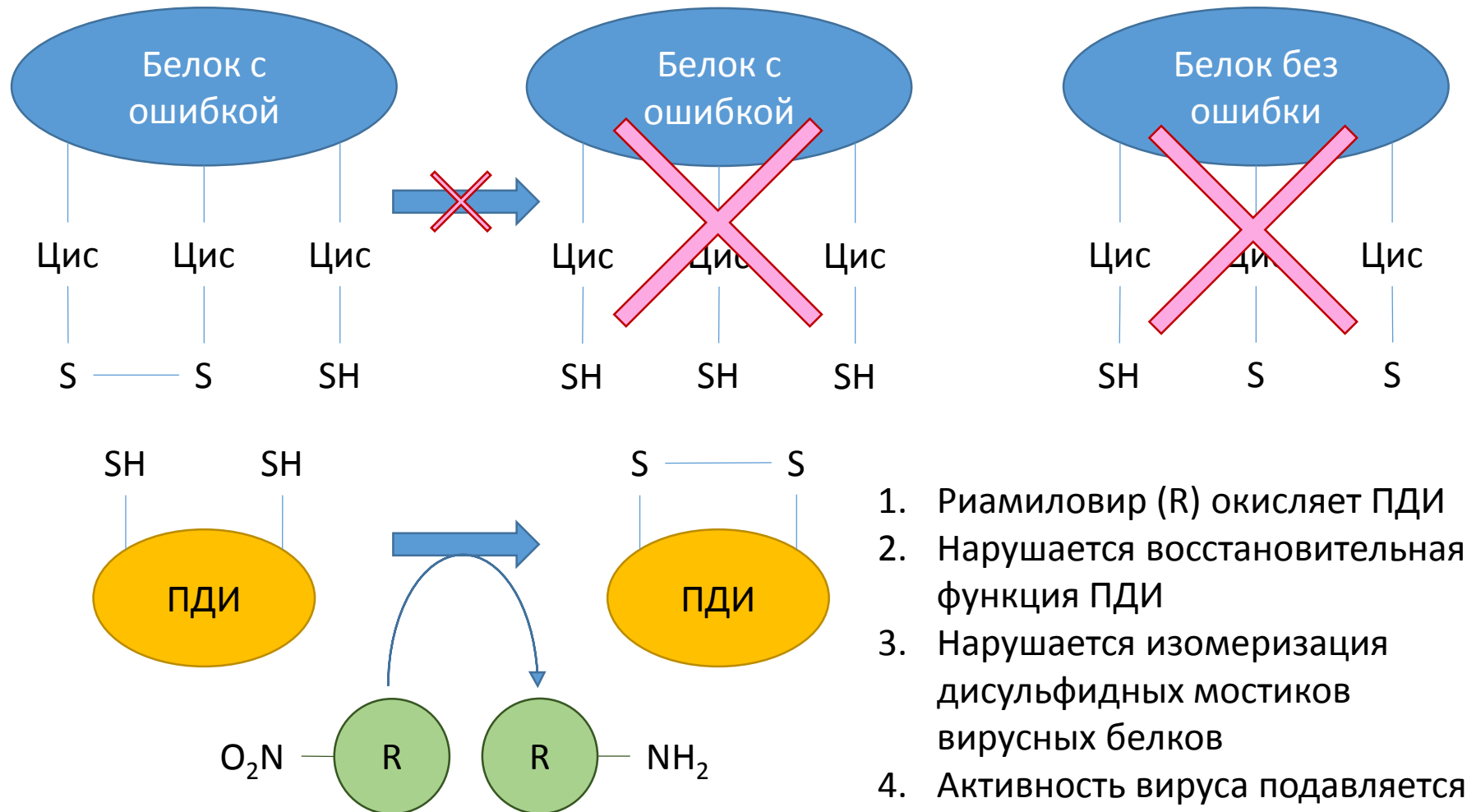


# Предполагаемое действие риамиловира на ПДИ

- По некоторым данным, гемагглютинин вируса гриппа включает большое количество остатков цистеина и требует стабилизации с помощью клеточных ПДИ
- Риамиловир проявляет окислительную функцию и ковалентно связывается с остатками цистеина гемагглютиниона и ПДИ, нарушая их функции



# Предполагаемое действие риамиловира на ПДИ



# Применение риамиловира (Триазавирина<sup>\*</sup>)

- **Показание:** лечение гриппа у взрослых
- **Форма выпуска:** капсулы по 250 мг
- **Схема назначения:** по 1 капсуле (250 мг) внутрь каждые 8 часов в течение 5 дней (при необходимости курс может быть увеличен до 7 дней)

Риамилловир не входит в перечень лекарственных средств, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями по лечению и профилактике гриппа\*

\*Клинические рекомендации «Грипп у взрослых», 2017 г.

# Противопоказания

- Беременность, грудное вскармливание, детский возраст до 18 лет, почечная/печёночная недостаточность – *не изучена безопасность применения*
- Повышенная чувствительность к компонентам препарата



# Безопасность применения риамиловира (Триазавирин<sup>®</sup>)

- Доказательная база безопасности применения препарата недостаточна (краткосрочные доклинические и клинические испытания)
- Лекарственное взаимодействие не изучено
- Описанные побочные эффекты:
  - Диспепсия (метеоризм, диарея, тошнота, рвота)
  - Аллергические реакции

# Отпуск из аптек

- Препарат риамиловира «Триазавирин<sup>®</sup>»  
отпускается из аптек по рецепту

Rp.: Riamiloviri 250 mg

D.t.d. N 20 in caps.

S. По 1 капсуле внутрь каждые 8 часов  
в течение 5 дней.

# 1. Препараты прямого противовирусного действия

## 1.4. Ингибиторы фузии

- **Препараты:**

- Умифеновир (Арбидол<sup>®</sup>, Арбидол Максимум<sup>®</sup>, Афлюдол<sup>®</sup>, Арпеплю<sup>®</sup>)
- Энисамия йодид (Нобазит<sup>®</sup>, Амизон<sup>®</sup>)

- Обладают **широким спектром** противовирусной активности

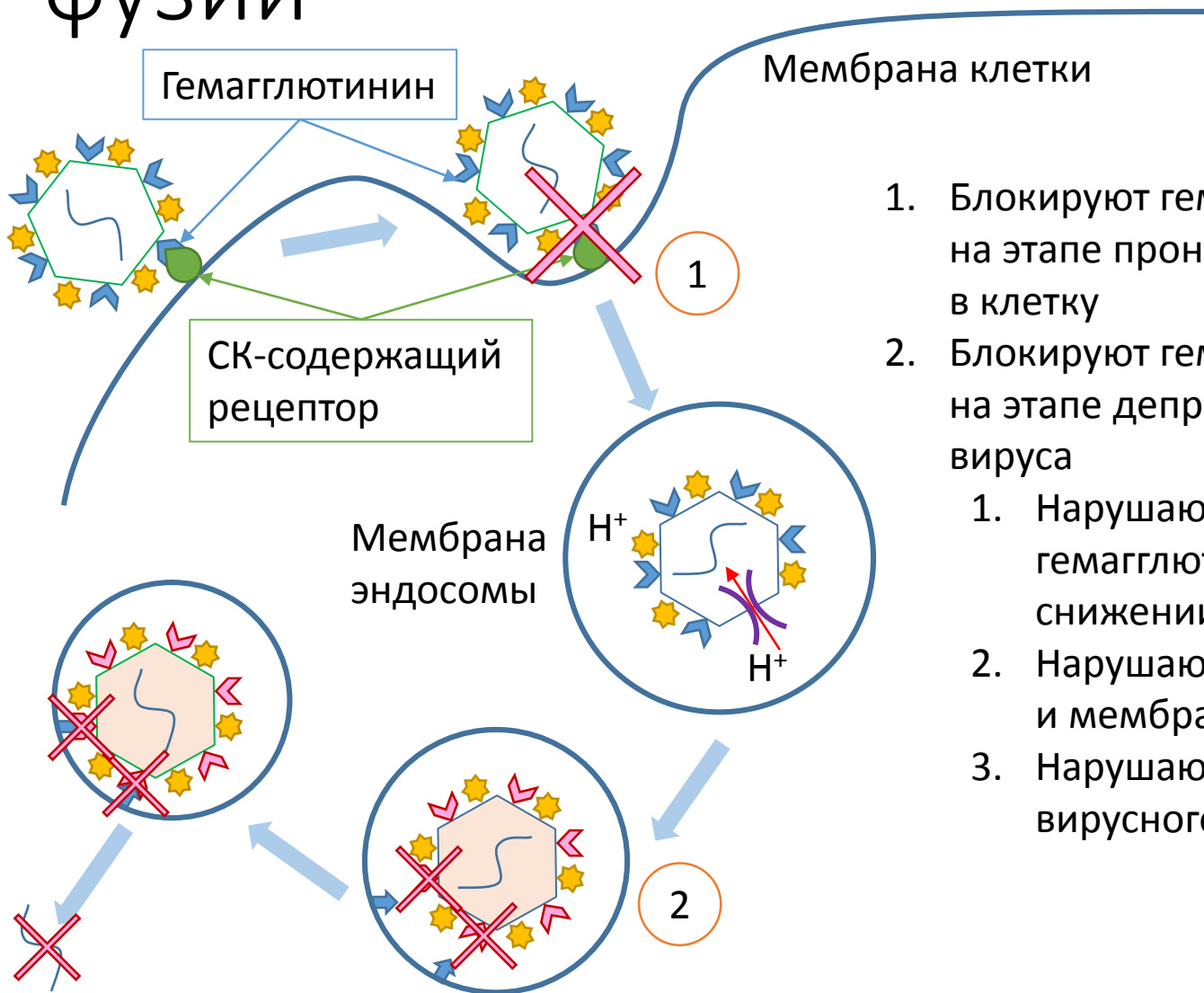
- **Мишень** – гемагглютинин (для вируса гриппа)

- *Предположительно,* влияют на **фузию** и pH-зависимую **трансформацию** гемагглютинина вируса гриппа

- Механизм противовирусного действия по отношению к другим возбудителям ОРВИ неизвестен

- *По некоторым данным,* обладают **иммуномодулирующим** действием и интерферон-индуцирующей активностью

# Фармакодинамика ингибиторов фузии



1. Блокируют гемагглютинин на этапе проникновения вируса в клетку
2. Блокируют гемагглютинин на этапе депротенизации вируса
  1. Нарушают трансформацию гемагглютинина при снижении рН
  2. Нарушают слияние капсида и мембраны эндосомы
  3. Нарушают высвобождение вирусного генома

# Формы выпуска

## **Умифеновир (Арбидол<sup>®</sup>)**

- Капсулы (100 мг)
- Таблетки, покрытые плёночной оболочкой (50 и 200 мг)
- Порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь (25 мг/5 мл)

## **Энисамия йодид (Нобазит<sup>®</sup>)**

- Капсулы (125 и 250 мг)
- Таблетки, покрытые оболочкой (125 и 250 мг)

# Внешний вид упаковки



Изображения с сайтов:

<https://otcpharm.ru/medicaments/arbidol/>

<https://otcpharm.ru/medicaments/arbidol-maksimum/>

<https://otcpharm.ru/medicaments/arbidol-suspenziya/>

[https://zdravcity.ru/p\\_nobazit-tab-p-o-p-len-250mg-n20-0095124.html](https://zdravcity.ru/p_nobazit-tab-p-o-p-len-250mg-n20-0095124.html)

# Показания к применению умифеновира (Арбидола<sup>®</sup>)

- **Лечение и постконтактная профилактика гриппа и других ОРВИ у взрослых и детей старше 3 лет**
- Лечение ротавирусной инфекции у детей старше 3 лет
- Лечение хронического бронхита, пневмонии и рецидивирующей герпетической инфекции
- Профилактика послеоперационных инфекционных осложнений

Умифеновир не входит в перечень лекарственных средств, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями по лечению и профилактике гриппа

Умифеновир рекомендован к применению Международным профессиональным сообществом по изучению гриппа и других ОРВИ\*

\*Клинические рекомендации «Грипп у взрослых», 2017 г.

# Применение умифеновира у детей и беременных

- Разрешён к применению у детей в возрасте старше 3 лет (порошок для приготовления суспензии – с 2 лет)
- Противопоказан в первом триместре беременности
- С осторожностью – применяется во втором и третьем триместрах
- Противопоказан при грудном вскармливании



# Схема применения умифеновира (Арбидола<sup>®</sup>)

- Внутрь за 30 минут до приёма пищи
- Разовые дозы:
  - 3 – 6 лет: 50 мг
  - 6 – 12 лет: 100 мг
  - Старше 12 лет и взрослые: 200 мг
- **Лечение ОРВИ:** в разовой дозе каждые 6 часов 5 суток
- **Постконтактная профилактика ОРВИ:** в разовой дозе каждые 24 часа 10-14 дней
- **Профилактика ОРВИ в период эпидемии:** в разовой дозе 2 раза в неделю (каждые 3-4 дня) в течение 3 недель

# Приготовление суспензии умифеновира (Арбидола<sup>®</sup>)

- Во флакон с порошком добавить 30 мл (до 2/3 объёма) кипячёной и охлаждённой до комнатной температуры воды
- Флакон закрыть крышкой и взболтать до растворения порошка
- Добавить прокипячённую и охлаждённую до комнатной температуры воду
- Заккрыть флакон и повторно встряхнуть
- Разовую дозу отмерить с помощью мерной ложки:
  - 2 – 6 лет – 50 мг (10 мл)
  - 6 – 12 лет – 100 мг (20 мл)
  - Старше 12 лет – 200 мг (40 мл)

# Безопасность применения умифеновира

- Противопоказания к применению:
  - Гиперчувствительность
  - Детский возраст до 3 лет (для формы «порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь» – до 2 лет)
- Побочные эффекты:
  - Аллергические реакции

# Применение энисамия йодида (Нобазита®)

- **Показания:** лечение гриппа и ОРВИ у взрослых и детей старше 12 лет
- **Схема применения:**
  - Приём через 1,5-2 часа после еды
  - Взрослые: 500 мг каждые 8 часов 5-7 дней
  - Дети старше 12 лет: 250 мг каждые 8 часов 7 дней

Энисамия йодид не включён в российские и международные клинические рекомендации по лечению гриппа и других ОРВИ

# Безопасность применения энисамия йодида

- Противопоказания к применению:
  - Гиперчувствительность
  - Глюкозно-галактозная мальабсорбция
  - Детский возраст до 12 лет
  - Беременность, лактация
  - Аллергические реакции
  - Тяжёлые поражения печени и почек
  - **С осторожностью** применяют при заболеваниях щитовидной железы (содержит йод)
- Побочные эффекты:
  - Аллергические реакции
  - Диспепсия (окрашивание языка в жёлтый цвет, горький привкус во рту, отёк слизистой оболочки языка, изжога, тяжесть в правом подреберье, тошнота и рвота)
  - Одышка, раздражение горла
  - Случаи колебания артериального давления

# Отпуск из аптек

- Препараты умифеновира и энисамия йодида отпускаются из аптек без рецепта

## 2. Препараты с опосредованным противовирусным действием

### 2.1. Интерфероны

- **Интерфероны** (ИФН) – группа низкомолекулярных биологически активных белков, синтезируемых клеткой в процессе защитной реакции и обладающих тремя действиями:
  - Противовирусным
  - Антипролиферативным
  - Иммуномодулирующим

# Классификация ИФН

| Подтип интерферона                   | Продуценты  | Рецептор         |
|--------------------------------------|---|------------------|
| Интерферон 1 типа                    |   |                  |
| Интерферон альфа (ИФН $\alpha$ )     | Макрофаги   | INFAR            |
| Интерферон бета (ИФН $\beta$ )       | Фибробласты                                       |                  |
| Интерферон эпсилон (ИФН $\epsilon$ ) | Трофобласт  |                  |
| Интерферон каппа (ИФН $\kappa$ )     | Кератиноциты                                      |                  |
| Интерферон омега (ИФН $\omega$ )     | Макрофаги   |                  |
| Интерферон 2 типа                    |   |                  |
| Интерферон гамма (ИФН $\gamma$ )     | Т-хелперы 1, цитотоксические лимфоциты, NK-клетки | INFGR            |
| Интерферон 3 типа                    |   |                  |
| Интерферон лямбда (ИФН $\lambda$ )   | Макрофаги   | IL-28R1/IL-10R2) |



# Препараты ИФН

- В клинической практике используются препараты:
  - **ИФН $\alpha$**  (противоопухолевое и противовирусное действие)
  - **ИФН $\beta$**  (антипролиферативное действие)
  - **ИФН $\gamma$**  (противовирусное, противоопухолевое и иммуномодулирующее действие)

# Понятие о ПЭГ-интерферонах

- **ПЭГ-модифицированные (пэгилированные) ИФН** – ИФН, соединённые с молекулой полиэтиленгликоля
- Обладают большей молекулярной массой, бóльшим периодом полувыведения и меньшей иммуногенностью
- Используются для лечения хронических вирусных гепатитов
- Не рассматриваются в данном пособии, т. к. не используются для лечения ОРВИ

# Классификация препаратов ИФН, используемых для лечения ОРВИ

| МНН  | Торговые наименования  | Показания    |
|--|--|--------------|
| <b>Препараты ИФН 1 типа (ИФН<math>\alpha</math>)</b> |  |              |
| <i>Интерферон альфа</i>                              | <i>Интерферон лейкоцитарный человеческий жидкий*</i>                     | <b>ОРВИ</b>  |
| <i>Интерферон альфа-2b</i>                           | <i>Интерфераль*, Реаферон-Липинт*, Гриппферон*, Виферон*, Альфарона*</i> | <b>ОРВИ</b>  |
| <b>Препараты ИФН 2 типа (ИФН<math>\gamma</math>)</b> |  |              |
| <i>Интерферон гамма человеческий рекомбинантный</i>  | <i>Ингарон*</i>  | <b>Грипп</b> |

# ИФН в лечении ОРВИ

- Для лечения ОРВИ применяются:
  - **Интерферон альфа-2b** (Гриппферон<sup>®</sup>, Виферон<sup>®</sup>, Интерфераль<sup>®</sup>, Реаферон-Липинт<sup>®</sup>, Альфарона<sup>®</sup>)
  - **Интерферон гамма человеческий рекомбинантный** (Ингарон<sup>®</sup>)

ИФН альфа-2b и гамма, вводимые интраназально, обладают **опосредованным** действием на вирусы гриппа

Концентрация веществ, достигаемая в крови, не имеет клинической значимости  
Используются **в схемах комплексной терапии** гриппа при первых признаках заболевания

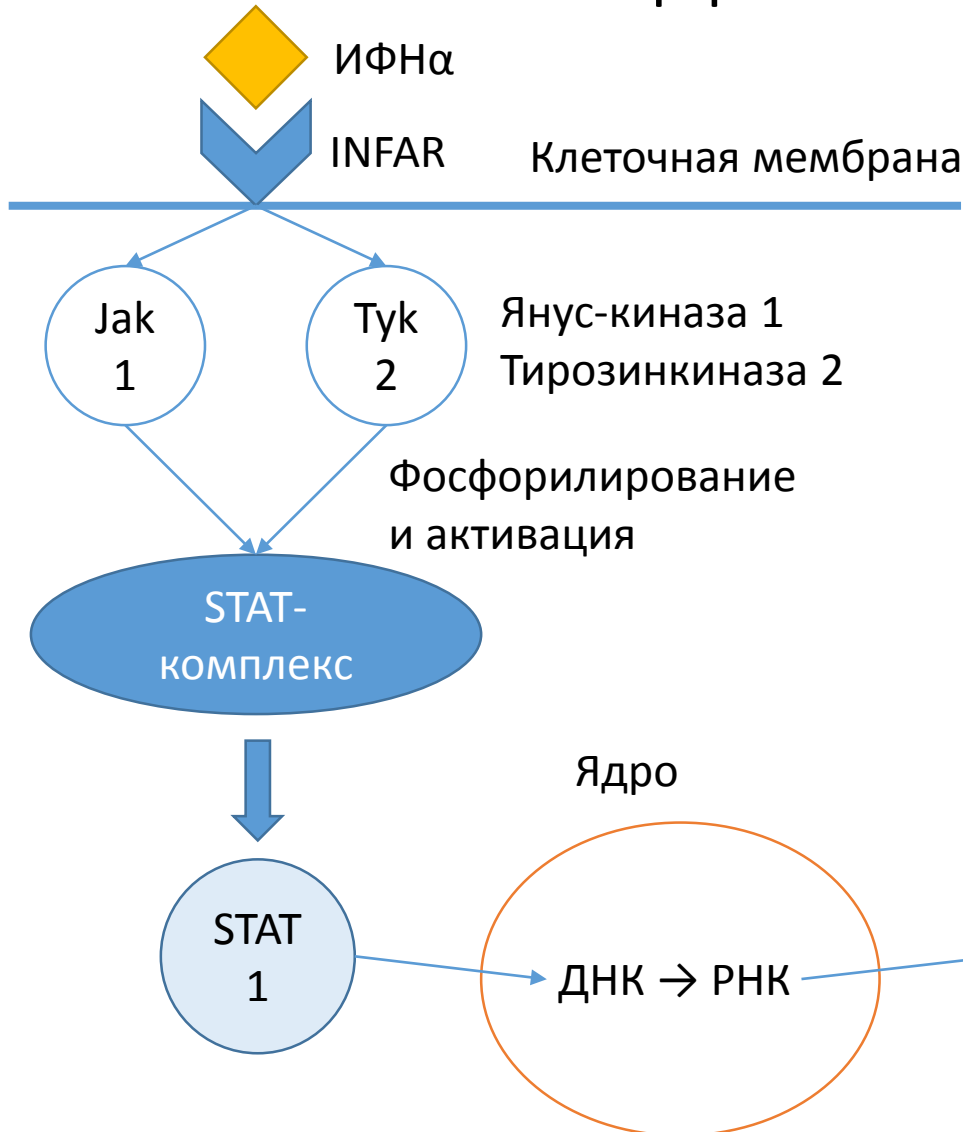
Не входят в перечень лекарственных средств, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями по лечению и профилактике гриппа\*

\*Клинические рекомендации «Грипп у взрослых», 2017 г.

# Фармакодинамика ИФН

- **Мишень** – специфические рецепторы к ИФН на поверхности клетки
  - ИФН 1 типа – INFAR (экспрессируются большинством клеток организма)
  - ИФН 2 типа – INFGR (экспрессируются всеми лейкоцитами)
- Влияют на процессы **внутриклеточного ответа** на инвазию и **нарушают механизмы паразитирования** вирусов

# Механизм действия ИФН $\alpha$ (1)

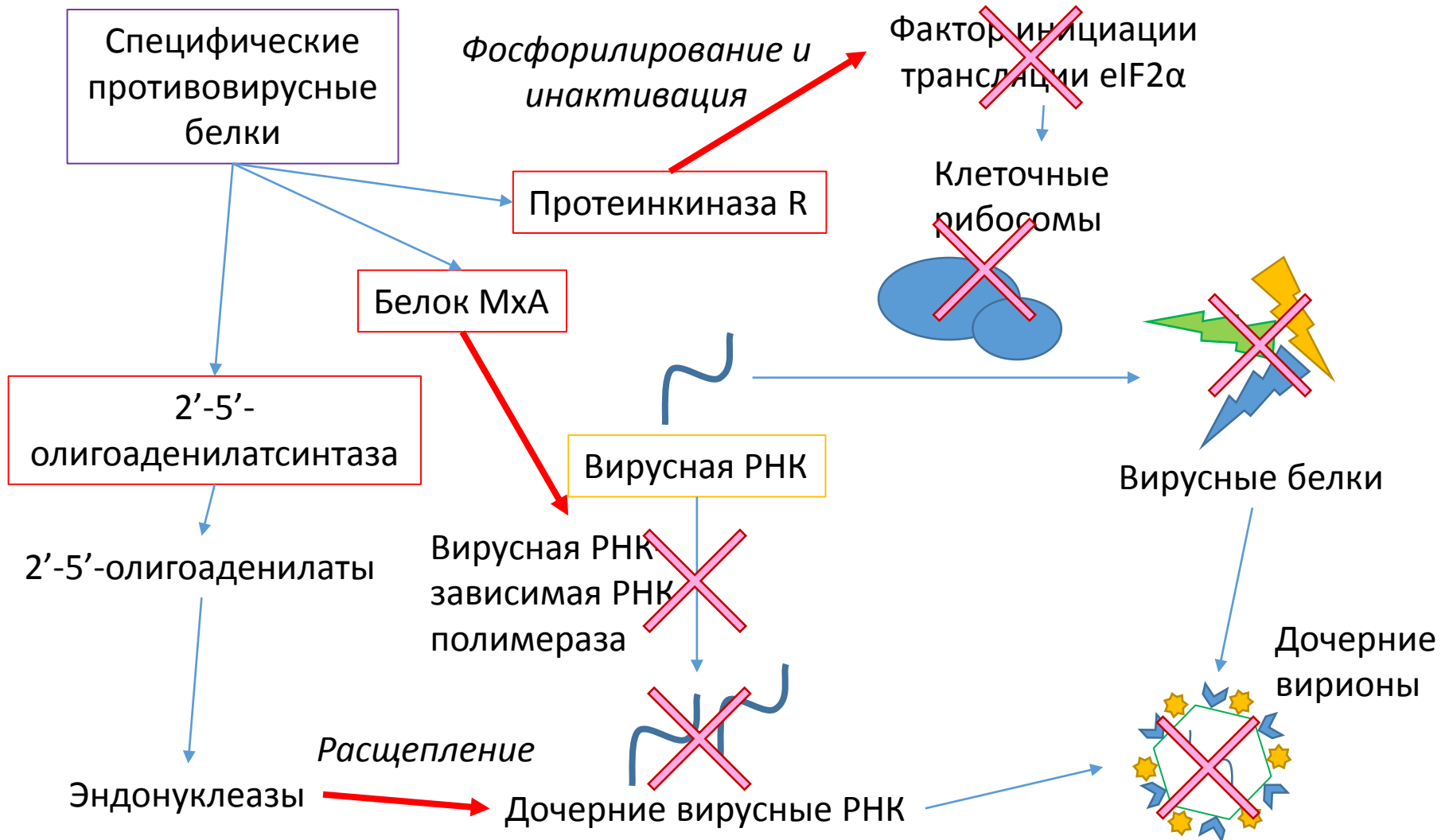


1. ИФН $\alpha$  связывается с рецептором INFAR
2. Рецептор активирует янус-киназу 1 и тирозинкиназу 2
3. Киназы фосфорилируют белки STAT-комплекса (signal transducers and activators of transcription)
4. Белок STAT-1 отделяется от INFAR и перемещается в ядро, где активирует экспрессию генов специфических противовирусных белков

# Механизм действия ИФН $\alpha$ (2)

5. Активируется синтез **2'-5'-олигоаденилатсинтазы**, накапливаются 2'-5'-олигоаденилаты, активирующие клеточные эндонуклеазы, *расщепляющие вирусные РНК*
6. Активируется синтез **белка МхА**, *ингибирующего вирусную РНК-зависимую РНК-полимеразу и нарушающего внутриклеточный транспорт вирусных нуклеопротеинов на стадии сборки вирионов*
7. Активируется синтез **протеинкиназы R**, фосфорилирующей и дезактивирующей клеточный фактор инициации трансляции eIF2 $\alpha$  (eucaryotic initiation factor 2 $\alpha$ ), что приводит к остановке трансляции вирусных РНК и *нарушению синтеза вирусного белка на рибосомах*

# Механизм действия ИФН $\alpha$ (2)

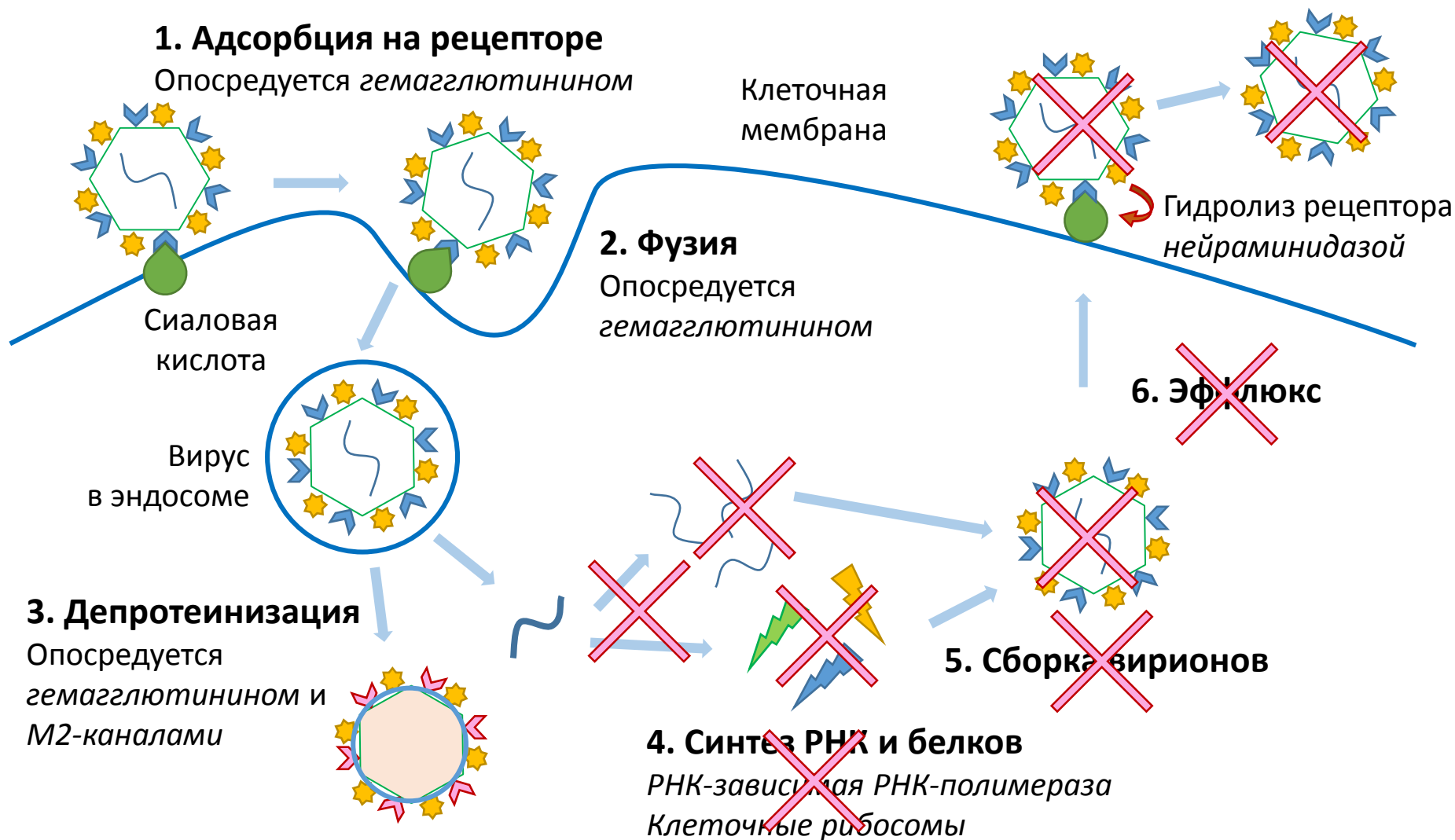




# Механизм действия ИФН $\gamma$

- Активирует специфический рецептор INFGR, расположенный на мембранах макрофагов
- Молекулярный каскад — такой же, как у рецептора INFAR
- Повышает экспрессию генов:
  - Рецепторов главного комплекса гистосовместимости МНС I и МНС II
  - Интерлейкина 12 (IL-12)
  - Ферментов, активирующих свободнорадикальное окисление
  - NO-синтазы

# Действие ИФН на цикл вируса гриппа



# Интерферон альфа-2b

- **Торговые наименования препаратов:**
  - Гриппферон<sup>®</sup> (спрей назальный, капли назальные)
  - Виферон<sup>®</sup> (суппозитории ректальные, мазь, гель)



Изображения с сайтов:

<https://www.eapteka.ru/goods/id119115/>

<https://www.rigla.ru/product/49889>

# Показания к применению

- **Гриппферон<sup>®</sup>** (капли назальные, спрей назальный):
  - Профилактика и лечение гриппа и других ОРВИ у взрослых и детей
- **Виферон<sup>®</sup>** (мазь для наружного и местного применения):
  - Грипп и другие ОРВИ у детей от 1 года — в комплексной терапии
  - Герпетические инфекции (Herpes simplex типов 1 и 2) кожи и слизистых оболочек различной локализации

# Показания к применению

- **Виферон<sup>®</sup>** (мазь для наружного и местного применения):
  - **Лечение и профилактика ОРВИ у взрослых и детей от 1 года**
  - Лечение и профилактика рецидивирующего стенозирующего ларинготрахеобронхита в комплексной терапии
  - Острая и обострения хронической рецидивирующей герпетической инфекции кожи и слизистых, герпетический цервицит в комплексной терапии

# Показания к применению

- **Виферон<sup>®</sup>** (суппозитории ректальные):
  - **Лечение и профилактика ОРВИ у взрослых и детей**
  - Инфекционно-воспалительные заболевания новорожденных детей, в т.ч. недоношенных
  - ХГВ, ХГС у детей и взрослых
  - Инфекционно-воспалительные заболевания урогенитального тракта
  - Первичная или рецидивирующая герпетическая инфекция кожи и слизистых оболочек, локализованная форма, легкое и среднетяжелое течение, в т.ч. урогенитальная форма у взрослых

# Интерферон альфа-2b в педиатрической и акушерской практике

- Суппозитории разрешены к применению:
  - У детей с рождения
  - У беременных с 14 недели гестации (2 триместр)
  - У кормящих
- Капли и спрей назальные разрешены к применению:
  - У детей с рождения
  - У беременных на любом сроке гестации
- Гель разрешён к применению :
  - У детей с рождения
  - У беременных на любом сроке гестации
  - У кормящих (не наносить на область ареолы и сосков)
- Мазь разрешена к применению :
  - У детей с 1 года
  - У беременных на любом сроке гестации
  - У кормящих

# Схемы применения при ОРВИ

- **Гриппферон<sup>®</sup>** (капли назальные):
  - До 1 года — по 1 капле (500 МЕ) в каждый носовой ход 5 раз в день
  - От 1 до 3 лет — по 2 капли в каждый носовой ход 3–4 раза в день
  - От 3 до 14 лет — по 2 капли в каждый носовой ход 4–5 раз в день
  - От 15 лет и взрослым — по 3 капли в каждый носовой ход 5–6 раз в день



# Схемы применения при ОРВИ

- **Виферон<sup>®</sup>** (мазь): наносить на слизистую оболочку носовых ходов
  - От 1 года до 2 лет — около 2500 МЕ (1 полоска длиной не более 0,5 см) 3 раза в сутки;
  - От 2 до 12 лет — около 2500 МЕ (1 полоска длиной не более 0,5 см) 4 раза в сутки
  - От 12 лет и старше — около 5000 МЕ (1 полоска длиной не более 1 см) 4 раза в сутки

# Схемы применения при ОРВИ

- **Виферон<sup>®</sup>** (гель):

- Полоску геля длиной не более 0,5 см наносят на предварительно подсушенную поверхность слизистой оболочки носа и/или на поверхность небных миндалин 3–5 раз в день при помощи шпателя или ватного тампона/ватной палочки. Курс лечения составляет 5 дней, при необходимости курс может быть продлен

# Схемы применения

- **Виферон<sup>®</sup>** (суппозитории ректальные):
  - Недоношенным новорожденным с гестационным возрастом менее 34 недель: 1 суппозиторий (15000 ME) каждые 8 часов в течение 5 дней
  - Дети до 7 лет: 1 суппозиторий (15000 ME) каждые 12 часов в течение 5 дней
  - Дети старше 7 лет и взрослые: 1 суппозиторий (50000 ME) каждые 12 часов в течение 5 дней

# Противопоказания к применению ИФН

- Непереносимость
- Тяжелые формы аллергических заболеваний
- Возраст до 1 года (мазь Виферон<sup>®</sup>)

# Побочные эффекты ИФН

- Назальные формы (капли, спрей, мазь, гель) – раздражение слизистой носа
- Суппозитории – аллергические реакции в месте введения

# Интерферон гамма человеческий рекомбинантный

- **Торговое название:** Ингарон<sup>®</sup>
- **Формы выпуска:**
  - *Лиофилизат для приготовления раствора для интраназального введения – для лечения ОРВИ*
  - Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения – по другим показаниям
- **Показание:** терапия и профилактика гриппа, в т. ч. А(Н5N1) и А(Н1N1)

# Схема применения

- Содержимое флакона растворяют в 5 мл воды для инъекций
- При первых признаках заболевания гриппом, ОРВИ — по 2 капли в каждый носовой ход, после туалета носовых ходов, 5 раз в день в течение 5–7 дней
- Для профилактики ОРВИ и гриппа при контакте с больным и/или при переохлаждении — 2–3 капли в каждый носовой ход через день за 30 мин до завтрака в течение 10 дней

# Безопасность применения

- Противопоказания к применению:
  - Непереносимость
  - Беременность
  - Детский возраст до 7 лет
- Побочные эффекты не отмечены





# Отпуск из аптек

- Препараты интерферона альфа-2b и интерферона гамма человеческого рекомбинантного в формах для местного применения, предназначенные для лечения ОРВИ, отпускаются из аптек без рецепта

## 2. Препараты с опосредованным противовирусным действием

### 2.1. Индукторы интерферонов

- Группа низко- и высокомолекулярных природных и синтетических соединений, которые активируют систему эндогенных интерферонов, стимулируют их синтез и усиливают клеточный противовирусный ответ
- Препараты\*:
  1. Имидазолилэтанами́д пентадиовой кислоты (Ингавирин<sup>®</sup>)
  2. Кагоцел<sup>®</sup> (действующее вещество не указывается)
  3. Тилорон (Амиксин<sup>®</sup>, Лавомакс<sup>®</sup>)
  4. Меглюмина акридонацетат (Циклоферон<sup>®</sup>)
  5. Оксодигидроакридини́лацетат натрия (Неовир<sup>®</sup>)

\*Классификация индукторов ИФН для справочного ознакомления приведена в приложении 1

# Особенности применения индукторов ИФН

Индукторы ИФН не могут заменить противовирусные препараты прямого действия и должны применяться только в составе комплексной терапии

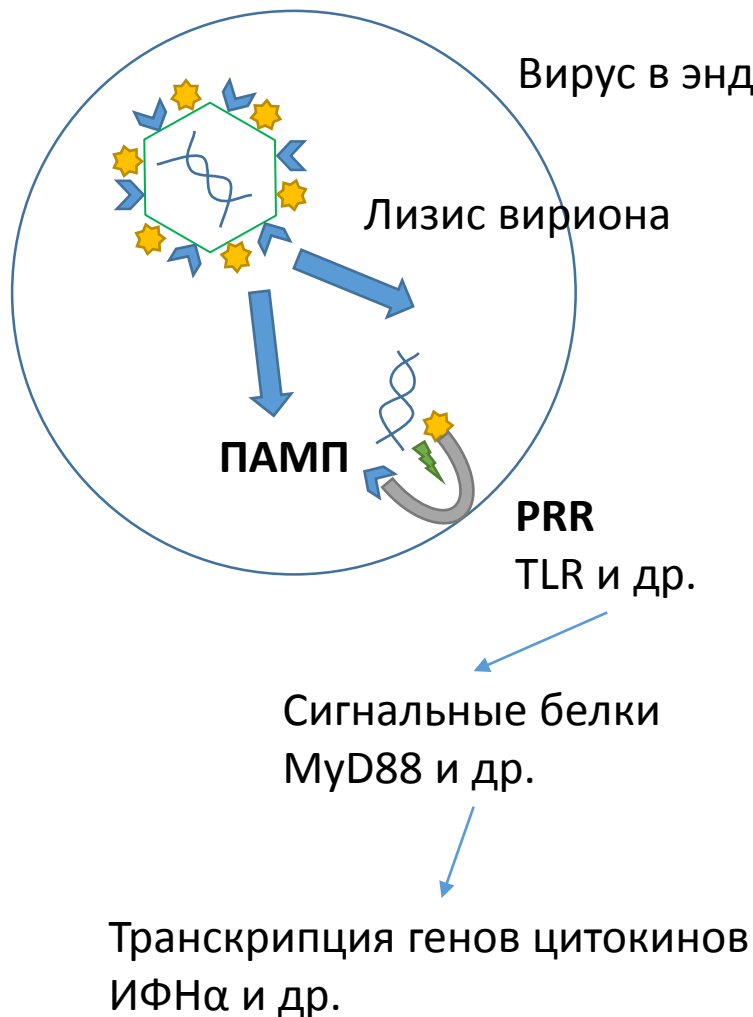
Индукторы ИФН не входят в перечень лекарственных средств, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями по лечению и профилактике гриппа\*

\*Клинические рекомендации «Грипп у взрослых», 2017 г.

# Индукция ИФН при вирусной инфекции

- *Естественные* неспецифические стимуляторы синтеза цитокинов – *патоген-ассоциированные молекулярные паттерны* (ПАМП)
- **ПАМП** – фрагменты частиц патогенов, содержащие консервативные (неспецифические и повторяющиеся) последовательности аминокислот и нуклеотидов
- ПАМП распознаются семейством общераспознающих рецепторов (**PRR**) в цитоплазме, на плазмолемме и мембранах эндосом **макрофагов**:
  - Toll-подобные (TLR)
  - NOD-подобные (NLR)
  - Рецепторы для лектинов С-типа (CLR)
  - RIG-1-хеликазы
  - Цитозольные ДНК-рецепторы

# Индукция ИФН при вирусной инфекции



1. При лизисе вирусов в эндосомах образуются частицы, содержащие ПАМП
2. ПАМП активируют Toll-подобные рецепторы на мембранах эндосом
3. Рецепторы активируют сигнальные белки, в т. ч. MyD88
4. Сигнальные белки стимулируют транскрипцию генов цитокинов, в т. ч. ИФН

# Фармакодинамика индукторов ИФН

- **Механизм действия индукторов ИФН** – стимуляция каскада «ПАМП → PRR → сигнальные белки → гены цитокинов»
- Конкретные механизмы активации различаются между препаратами и ***изучены недостаточно***

# 1) Имидазолилэтанамид пентандиовой КИСЛОТЫ

- **Торговое название:** Ингавирин<sup>®</sup>
- **Форма выпуска:** капсулы по 90, 60 и 30 мг
- **Механизм действия:** *предположительно,* усиливает экспрессию генов Toll-подобных рецепторов (TLR) и рецепторов интерферонов 1 типа (INFAR), не влияя на синтез самих ИФН



# Применение

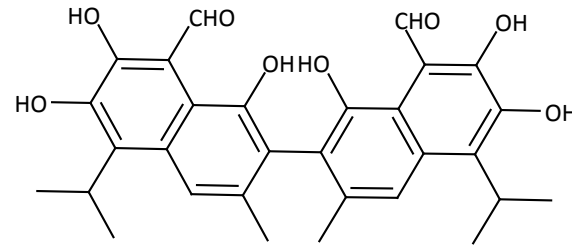
- **Показания:** лечение и профилактика гриппа А и В и других ОРВИ у взрослых и детей от 3-х лет
- **Лечение ОРВИ:**
  - Взрослые: по 90 мг внутрь каждые 24 часа в течение 5-7 дней
  - Дети от 7 лет: по 60 мг внутрь каждые 24 часа в течение 5-7 дней
  - Дети от 3 до 7 лет: по 30 мг внутрь каждые 24 часа в течение 5 дней
- **Профилактика ОРВИ:**
  - В тех же дозах, взрослые и дети от 7 лет – 7 дней, дети от 3 до 7 лет – 5 дней



# Безопасность применения

- Противопоказания к применению:
  - Непереносимость
  - Беременность
  - Грудное вскармливание
  - Детский возраст до 3 лет
- Побочные эффекты:
  - Аллергические реакции

## 2) Кагоцел<sup>®</sup>



- МНН препарата не указано в Государственном реестре лекарственных средств
- Основное действующее вещество – **госсипол** – пигмент хлопчатника, защищающий его от ряда возбудителей заболеваний растений)
- Механизм влияния Кагоцела<sup>®</sup> на синтез ИФН альфа и бета неизвестен
- Исследования немногочисленны, большинство принадлежит к классу С, ввиду чего его эффективность и безопасность подвержены сомнению

# Историческая справка

- Госсипол изучался в качестве мужского контрацептива, в ряде случаев было получено необратимое угнетение сперматогенеза
- Использование в качестве мужского контрацептива запрещено ВОЗ в 1998 году ввиду превышения риска над пользой
- Противовирусный эффект был выявлен в 90-е, препарат «Кагоцел<sup>®</sup>» разработан НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН и зарегистрирован в 2003 году

# Применение препарата Кагоцел<sup>®</sup>

- **Показания:**

- Профилактика и лечение гриппа и других ОРВИ у взрослых и детей в возрасте от 3 лет
- Лечение герпеса у взрослых

- **Противопоказания:**

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция
- Беременность и период лактации
- Возраст до 3 лет

- **Побочные эффекты:**

- В рамках мониторинга проявления побочных симптомов препарата через автоматизированную информационную систему в период с 1 января 2018 по 9 января 2020 года не было обнаружено сообщений о нежелательных реакциях, непосредственно связанных с приёмом препарата

# Схема приёма

- В первые 2 дня – по 48 мг (2 таблетки) каждые 8 часов
- Следующие 2 дня – по 12 мг (1 таблетка) каждые 8 часов



Изображение с сайта:

[https://www.asna.ru/cards/kagotsel\\_12mg\\_n10\\_tab\\_niarmedik\\_plyus\\_ooo.html](https://www.asna.ru/cards/kagotsel_12mg_n10_tab_niarmedik_plyus_ooo.html)

### 3) Тилорон

- **Торговые названия:** Лавомакс<sup>®</sup>, Амиксин<sup>®</sup>
- **Форма выпуска:** таблетки, покрытые оболочкой 125 мг
- **Механизм действия:** стимуляция синтеза эндогенных ИФН (*изучен недостаточно*)



Изображения с сайтов:

<https://farmiya.ru/lavomaks-tab-pob-125mg-3-394774>

[https://www.asna.ru/cards/amiksin\\_125mg\\_n6\\_tab\\_pokrytye\\_obolochkoy\\_farmstandart-tomskkhimfarm\\_oao.html](https://www.asna.ru/cards/amiksin_125mg_n6_tab_pokrytye_obolochkoy_farmstandart-tomskkhimfarm_oao.html)

# Показания к применению

- **У взрослых:**

- **Лечение и профилактика гриппа и ОРВИ**
- Вирусные гепатиты А, В, С
- Герпетическая и цитомегаловирусная инфекции
- В составе комплексной терапии инфекционно-аллергических и вирусных энцефаломиелитов
- Урогенитальный и респираторный хламидиоз

- **У детей старше 7 лет:**

- **Лечение и профилактика гриппа и ОРВИ**

# Схема применения тилорона при ОРВИ

- **У взрослых:**

- **Лечение ОРВИ:** по 125 мг каждые 24 часа в течение 2 дней, затем по 125 мг каждые 48 часов в течение 8 дней. Курсовая доза – 750 мг (6 таблеток)
- **Профилактика ОРВИ:** По 125 мг 1 раз в неделю в течение 6 недель. Курсовая доза – 750 мг (6 таблеток)

- **У детей старше 7 лет:**

- **При неосложненных формах ОРВИ:** по 60 мг 1 раз в день на 1-й, 2-й и 4-й дни от начала лечения. Курсовая доза — 180 мг (3 таблетки)
- **При возникновении осложнений ОРВИ:** по 60 мг 1 раз в день на 1-й, 2-й, 4-й и 6-й дни от начала лечения. Курсовая доза — 240 мг (4 таблетки)



# Безопасность применения

- Побочные эффекты:
  - Непереносимость
  - Беременность
  - Грудное вскармливание
  - Детский возраст до 7 лет
- Побочные эффекты:
  - Аллергические реакции
  - Диспепсия
  - Кратковременный озноб

## 4) Меглюмина акридонацетат

- **Торговое наименование:** Циклоферон<sup>®</sup>
- **Механизм** влияния на синтез интерферонов *неизвестен*
- *Предположительно:*
  - Подавляет сборку инкорпорацию вирусных РНК/ДНК в преформированные капсиды
  - Подавляет связывание АТФ с митохондриальной АДФ/АТФ-транслоказой, что ведёт к окислительному повреждению мембран и выходу в цитоплазму митохондриальной ДНК, стимулирующей рецептор STING и активирующей синтез ИФН 1 типа

# Применение меглюмина акридонацетата

- **Показания:**

- Профилактика и лечение гриппа и других ОРВИ у взрослых и детей в возрасте от 4 лет
- Лечение герпетической инфекции

- **Противопоказания:**

- Цирроз печени в стадии декомпенсации
- Возраст до 4 лет
- Беременность и лактация
- Гиперчувствительность

- **Нежелательные лекарственные реакции:**

- Большинство связано с аллергическими реакциями

# Режим дозирования



- **Режим дозирования:** прием за полчаса до приема пищи
  - Взрослые и дети старше 12 лет: 450-600 мг на прием
  - Дети в возрасте 7-11 лет: 300-450 мг на прием
  - Дети в возрасте 4-6 лет: 150 мг на прием
- **Взрослые:**
  - При лечении гриппа и ОРВИ препарат следует принимать на 1, 2, 4, 6, 8-е сутки
  - При тяжелом течении гриппа в 1-й день следует принять 6 таблеток препарата
- **Дети в возрасте 4 лет и старше:**
  - При лечении гриппа и острых респираторных заболеваний препарат следует принимать в дозе, соответствующей возрасту, на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-и сутки
- **Для экстренной неспецифической профилактики гриппа и ОРВИ** препарат следует принимать на 1, 2, 4, 6, 8-е сутки. Далее следует сделать перерыв на 72 часа и продолжить курс на 11, 14, 17, 20, 23-и сутки

## 5) Оксодигидроакридинилацетат натрия

- **Торговое наименование:** Неовир<sup>х</sup>
- **Форма выпуска:** раствор для внутримышечного введения 250 мг/2 мл
- **Механизм действия:** *предположительно*, индуцирует синтез ИФН подобно меглюмина акридоацетату, т. к. также является производным акридонуксусной кислоты

# Показания к применению

- **ОРВИ, в т.ч. грипп (тяжелые формы)**
- Герпетическая инфекция (Herpes simplex, Varicella zoster) различной локализации (тяжелые первичные и рецидивирующие формы)
- Вирусный энцефалит и энцефаломиелит
- Гепатит (А, В, С, острая и хроническая форма, в т.ч. в период реконвалесценции)
- ЦМВ-инфекция на фоне иммунодефицита
- Хламидийная, уреаплазменная, микоплазменная инфекция (уретрит, эпидидимит, простатит, цервицит, сальпингит, хламидийная лимфогранулема)
- Кандидозные и бактериально-кандидозные инфекции (кожные, слизистых оболочек, внутренних органов)
- Рассеянный склероз
- Онкологические заболевания
- Иммунодефицит (радиационный, приобретенный и врожденный с угнетением синтеза интерферона)

# Схема применения

- Внутримышечно по 2 мл (250 мг) каждые 48 часов, курс – 5-7 инъекций
- При необходимости разовая доза может быть увеличена до 500 мг (4 мл)



Изображение с сайта:

[http://pharmsynthez.com/?page\\_id=3687](http://pharmsynthez.com/?page_id=3687)

# Противопоказания

- Непереносимость
- Тяжёлая почечная недостаточность
- Аутоиммунные заболевания
- Беременность
- Грудное вскармливание
- Детский возраст до 18 лет



# Побочные эффекты

- Аллергические реакции, в т. ч. анафилактические
- Боль в месте инъекции
- Повышение температуры тела

# Отпуск индукторов ИФН из аптек

- **Без рецепта:** имидазолилэтанами́д пентадиовой кислоты, Кагоцел<sup>®</sup>, тилорон, меглюмина акридонацетат
- **По рецепту:** оксодигидроакридини́лацетат натрия, т. к. вводится внутримышечно и должен использоваться в условиях медицинской организации

# Доказательная база применения индукторов ИФН

- Большинство исследований проведены на небольших выборках, отсутствуют рандомизированные исследования
- Механизмы действия во многом неизвестны
- Безопасность применения препаратов, в т. ч. долгосрочная, не изучена

## 4. Обзор клинических рекомендаций по лечению гриппа и ОРВИ

# Клинические рекомендации «Грипп у взрослых», 2014 г.

- Некоммерческое партнёрство «Национальное научное общество инфекционистов»
- Классификация уровней достоверности доказательств:

| Уровень | Тип проведённых исследований  | Риск систематических ошибок    |
|---------|-------------------------------|--------------------------------|
| 1++     | РКИ                           | Очень низкий (мета-анализ)     |
| 1+      |                               | Низкий                         |
| 1-      |                               | Высокий                        |
| 2++     | Когортные или случай-контроль | Низкий (систематический обзор) |
| 2+      |                               | Средний                        |
| 2-      |                               | Высокий                        |
| 3       | Не аналитические              | Очень высокий                  |
| 4       | Мнения экспертов              | Очень высокий                  |

Интернет-ссылка на рекомендации: <http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Gripp.pdf>

# Клинические рекомендации «Грипп у взрослых», 2014 г.

- Составитель – **Некоммерческое партнёрство «Национальное научное общество инфекционистов»**
- Классификация уровней силы рекомендаций:

| Уровень | Уровень прямых доказательств | Уровень экстраполированных доказательств |
|---------|------------------------------|--|
| A       | 1++                          | 1+                                       |
| B       | 2++                          | 1++; 1+                                  |
| C       | 2+                           | 2++                                      |
| D       | 3; 4                         | 2+                                       |

# Клинические рекомендации «Грипп у взрослых», 2017 г.

- Некоммерческая корпоративная организация «Международная ассоциация специалистов в области инфекций» ("МАСОИ"); Минздрав России
- Классификация уровней достоверности доказательств:

| Уровень | Тип данных  |
|---------|---|
| 1a      | Мета-анализ РКИ   |
| 1b      | Хотя бы одно РКИ  |
| 2a      | Хотя бы одно хорошо выполненное контролируемое исследование без рандомизации                              |
| 2b      | Хотя бы одно хорошо выполненное квази-экспериментальное исследование                                      |
| 3       | Хорошо выполненные не экспериментальные исследования: сравнительные, корреляционные или «случай-контроль» |
| 4       | Экспертное консенсусное мнение либо клинический опыт признанного авторитета                               |

Интернет-ссылка на рекомендации: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/909>

# Клинические рекомендации «Грипп у взрослых», 2017 г.

- Некоммерческая корпоративная организация  
«Международная ассоциация специалистов  
в области инфекций» ("МАСОИ"); Минздрав России
- Классификация уровней убедительности  
рекомендаций:

| Уровень | Основание рекомендации   |
|---------|--|
| А       | Основана на клинических исследованиях хорошего качества, по своей тематике непосредственно применимых к данной специфической рекомендации, включающих по меньшей мере одно РКИ |
| В       | Основана на результатах клинических исследований хорошего дизайна, но без рандомизации   |
| С       | Составлена при отсутствии клинических исследований хорошего качества, непосредственно применимых к данной рекомендации   |



# Место препаратов в клинических рекомендациях по лечению гриппа

| Препарат  | Грипп у взрослых, 2014 г. | Грипп у взрослых, 2017 г. |
|---|---------------------------|---------------------------|
| Римантадин, амантадин                           | Отсутствуют               | Не рекомендуются А (2b)   |
| Осельтамивир, занамивир                         | 1++                       | А (1a)                    |
| Риамилловир                                     | Отсутствует               | В (2b)                    |
| Умифеновир                                      | 1+                        | А (1b)                    |
| Интерферон альфа-2b                             | 2-                        | В (3)                     |
| Интерферон гамма<br>человеческий рекомбинантный | 3                         | В (3)                     |
| Имидазолилэтанамида<br>пентадиовой кислоты      | 2+                        | В (2b)                    |
| Кагоцел*  | 2+                        | В (3)                     |
| Тилорон   | 2-                        | В (3)                     |
| Меглюмина акридонацетат                         | Отсутствует               | В (3)                     |
| Оксодигидроакридинилацетат<br>натрия            | Отсутствует               | В (3)                     |

# Клинические рекомендации «ОРВИ у взрослых», 2014 г.

- Некоммерческое партнёрство «Национальное научное общество инфекционистов»
- Классификация уровней достоверности доказательств:

| Уровень | Тип проведённых исследований  | Риск систематических ошибок    |
|---------|-------------------------------|--------------------------------|
| 1++     | РКИ                           | Очень низкий (мета-анализ)     |
| 1+      |                               | Низкий                         |
| 1-      |                               | Высокий                        |
| 2++     | Когортные или случай-контроль | Низкий (систематический обзор) |
| 2+      |                               | Средний                        |
| 2-      |                               | Высокий                        |
| 3       | Не аналитические              | Очень высокий                  |
| 4       | Мнения экспертов              | Очень высокий                  |

Интернет-ссылка на рекомендации: [http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/ORVI\\_adult.pdf](http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/ORVI_adult.pdf)

# Клинические рекомендации «ОРВИ у взрослых», 2014 г.

- Составитель – **Некоммерческое партнёрство «Национальное научное общество инфекционистов»**
- Классификация уровней силы рекомендаций:

| Уровень | Уровень прямых доказательств | Уровень экстраполированных доказательств |
|---------|------------------------------|--|
| A       | 1++                          | 1+                                       |
| B       | 2++                          | 1++; 1+                                  |
| C       | 2+                           | 2++                                      |
| D       | 3; 4                         | 2+                                       |

# Место препаратов в клинических рекомендациях по лечению ОРВИ

| Препарат                                     | ОРВИ у взрослых, 2014 г. |
|--|--------------------------|
| Умифеновир                                   | 1++ (A)                  |
| Интерферон альфа-2b                          | 2- (C – D)               |
| Интерферон гамма человеческий рекомбинантный | 2- (C – D)               |
| Имидазолилэтанами́д пентадиовой кислоты      | 2+ (C)                   |
| Тилорон                                      | 2- (C – D)               |
| Меглюмина акридонацетат                      | 2- (C – D)               |

# Клинические рекомендации «Грипп у беременных», 2015 г.

- Беременным следует назначать противовирусные препараты с первых часов заболевания гриппом
- Для проведения адекватной терапии беременные должны госпитализироваться в стационар независимо от характера и тяжести клинических проявлений заболевания и срока беременности

# Клинические рекомендации «Грипп у беременных», 2015 г.

- Рекомендуется назначение одного  
из препаратов:
  - Осельтамивир – внутрь по 75 мг каждые 12 часов 5 дней
  - Занамивир – ингаляционно по 10 мг (2 ингаляции) каждые 12 часов 5 дней
  - Умифеновир – внутрь по 200 мг каждые 6 часов 5 дней
  - Интерферон альфа-2b – ректально по 500 000 МЕ каждые 12 часов 5-10 дней

# Приложение 1. Классификация индукторов ИФН

# Классификация индукторов ИФН

(По Ершову Ф.И., Романцову М.Г., Петрову А.Ю., 2008)

## 1. Синтетические соединения с ИФН-продуцирующей активностью

### 1. Низкомолекулярные

1. Флуореноны (тилорон/Амиксин<sup>®</sup>)
2. Акриданоны (меглюмина акридонацетат/Циклоферон<sup>®</sup>, оксодигидроакридинилацетат натрия/Неовир<sup>®</sup>)
3. Олигопептиды (Аллокин альфа<sup>®</sup>)
4. Производное имидазо (4,5-С) квинолина (имихимод/Имиквимод<sup>®</sup>)

### 2. Полимеры

1. Двуспиральная ДНК (полиадениловая кислота + полиуридиловая кислота/Полудан<sup>®</sup>)



# Классификация индукторов ИФН

(По Ершову Ф.И., Романцову М.Г., Петрову А.Ю., 2008)

## 2. Природные соединения с ИФН-продуцирующей активностью

1. Полифенолы (Кагоцел<sup>®</sup>, Мегосин<sup>®</sup>)
2. Двуспиральная ДНК (Рибонуклеат натрия/Ридостин<sup>®</sup>)
3. Производные флавоноидов и аминокислот (Протефлазид<sup>®</sup>)

# Классификация индукторов ИФН

(По Ершову Ф.И., Романцову М.Г., Петрову А.Ю., 2008)

## 3. Иммуностропные препараты со вторичной ИФН-индуктивной активностью

1. Т-миметики (тимуса экстракт/Тактивин<sup>®</sup>, альфа-глутамил-триптофан/Тимоген<sup>®</sup>, инозин пранобекс/Гроприносин<sup>®</sup>)
2. Эубиотики (Лактобактерин<sup>®</sup>, Биоспорин<sup>®</sup>)
3. Вакциноподобные препараты (Бронхомунал<sup>®</sup>, ИРС-19<sup>®</sup>, Уроваксом<sup>®</sup>)
4. Липополисахариды (Пирогенал<sup>®</sup>)
5. Препараты пурина и пиримидина (диоксометилтетрагидропиримидин/ Метилурацил<sup>®</sup>)
6. Производные бензимидазола (бендазол/Дибазол<sup>®</sup>)
7. Производные индола (умифеновир/Арбидол<sup>®</sup>)
8. Растительные иммунокорректоры (экстракт родиолы розовой, экстракт эхинацеи)

# Классификация индукторов ИФН

(По Ершову Ф.И., Романцову М.Г., Петрову А.Ю., 2008)

## 4. Препараты других фармакологических групп с вторичной ИФН активностью

1. Метилксантины (кофеин, аминофиллин, теофиллин, дипиридамо́л)
2. Производные изохинолина (папаверин, дротаверин)
3. Производные бензофурана (амиодарон)
4. Производные хромена (карбокромон)

# Приложение 2.

## Контрольные вопросы

# Контрольные вопросы

1. Перечислите принципы этиотропной терапии ОРВИ, дайте определение понятию «противовирусный препарат»
2. Приведите классификацию этиотропных препаратов для лечения ОРВИ. Охарактеризуйте отличия препаратов с прямым и опосредованным механизмом противовирусного действия
3. Перечислите препараты-блокаторы  $M_2$ -каналов вируса гриппа и охарактеризуйте механизм их действия. Укажите место блокаторов  $M_2$ -каналов в лечении гриппа в настоящий момент
4. Перечислите препараты-ингибиторы нейраминидазы вируса гриппа, охарактеризуйте механизм их действия
5. Приведите лекарственные формы выпуска и схемы применения препаратов-ингибиторов нейраминидазы у взрослых с целью лечения и профилактики гриппа

# Контрольные вопросы

6. Охарактеризуйте предполагаемый механизм действия риамиловира, приведите показания и противопоказания к его применению
7. Приведите механизм действия препаратов-ингибиторов вирусной фузии, охарактеризуйте спектр их активности, укажите показания к применению
8. Приведите классификацию препаратов интерферонов, охарактеризуйте механизм их действия. Перечислите препараты, обладающие эффектом индукции интерферона
9. Укажите препараты для лечения гриппа и других ОРВИ, разрешённые для применения у беременных и кормящих женщин
10. Укажите препараты для лечения гриппа и других ОРВИ, которые отпускаются из аптек без рецепта и по рецепту врача. Выпишите рецепты на осельтамивир и занамибир

# Приложение 3.

## Тестовые задания для самоконтроля

# Тестовые задания для самоконтроля

1. Выберите максимальный рекомендуемый для назначения противовирусного препарата промежуток от начала ОРВИ:
  - A. 2 часа
  - B. 24 часа
  - C. 48 часов
  - D. 72 часа
  - E. 96 часов



# Тестовые задания для самоконтроля

2. Из предложенных выберите противовирусный препарат прямого действия, активный только в отношении вируса гриппа:
- A. Умифеновир
  - B. Интерферон альфа-2b
  - C. Интерферон гамма человеческий рекомбинантный
  - D. Энисамия йодид
  - E. Занамивир

# Тестовые задания для самоконтроля

3. Укажите молекулярную мишень механизма действия римантадина:
- A. Нейраминидаза вируса гриппа
  - B. M<sub>2</sub>-белок вируса гриппа
  - C. Клеточный рецептор INFAR
  - D. Клеточный Toll-подобный рецептор
  - E. Гемагглютинин вируса гриппа

# Тестовые задания для самоконтроля

4. Выберите препарат из перечисленных, к которому наблюдается наибольшая резистентность штаммов вируса гриппа А:
- А. Осельтамивир
  - В. Имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты
  - С. Римантадин
  - Д. Умифеновир
  - Е. Риамилловир

# Тестовые задания для самоконтроля

5. Из предложенных выберите препарат, для введения которого больному используется ингалятор Дискхалер:

- A. Тамифлю<sup>®</sup> (осельтамивир)
- B. Реленза<sup>®</sup> (занамибир)
- C. Триазавирин<sup>®</sup> (риамиловир)
- D. Циклоферон<sup>®</sup> (меглюмина акридонацетат)
- E. Гриппферон<sup>®</sup> (интерферон альфа-2b)

# Тестовые задания для самоконтроля

6. Выберите верную схему применения осельтамивира у взрослого больного неосложнённым гриппом:
- А. По 75 мг внутрь каждые 12 часов в течение 5 дней
  - В. По 75 мг внутрь каждые 24 часа в течение 5 дней
  - С. По 10 мг внутрь каждые 12 часов в течение 5 дней
  - Д. По 5 мг внутрь каждые 12 часов в течение 5 дней
  - Е. По 10 мг ингаляционно каждые 24 часа в течение 5 дней

# Тестовые задания для самоконтроля

7. Выберите эндогенное соединение, с которым имеют структурное сходство осельтамивир и занамивир:
- A.  $M_2$ -канал
  - B. Нейраминовая кислота
  - C. Интерферон альфа
  - D. Гуанин
  - E. Протеиндисульфидизомераза

# Тестовые задания для самоконтроля

8. Из предложенных выберите мишень механизма действия умифеновира:
- A. Нейраминидаза
  - B.  $M_2$ -канал
  - C. Гемагглютинин
  - D. РНК-зависимая РНК-полимераза
  - E. Клеточный рецептор INFAR

# Тестовые задания для самоконтроля

9. Из перечисленных выберите препарат, обладающий наиболее полной доказательной базой в отношении эффективности лечения гриппа:
- A. Кагоцел
  - B. Риамилловир
  - C. Осельтамивир
  - D. Умифеновир
  - E. Римантадин



# Тестовые задания для самоконтроля

10. Из перечисленного укажите  
противогриппозный препарат выбора  
у беременной женщины:

- A. Риамилловир
- B. Имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты
- C. Кагоцел
- D. Осельтамивир
- E. Занамивир

# Тестовые задания для самоконтроля

11. Из предложенных выберите препарат, отпускаемый из аптек по рецепту:

- A. Риамиловир
- B. Кагоцел
- C. Имидазолилэтанамид пентадиовой кислоты
- D. Меглюмина акридонацетат
- E. Тилорон

# Тестовые задания для самоконтроля

12. На приём обратился больной с жалобами на лихорадку до 37,5 °С, першение в горле и слабость, появившиеся сутки назад. Из предложенного выберите этиотропный препарат для лечения ОРВИ в данной клинической ситуации:

- A. Римантадин
- B. Риамилловир
- C. Осельтамивир
- D. Умифеновир
- E. Занамивир

# Тестовые задания для самоконтроля

13. Из предложенного укажите молекулярную мишень, с которой связывается интерферон альфа-2b:

- A. Клеточный рецептор INFAR
- B. Клеточный рецептор TLR
- C. Нейраминовая кислота
- D. Олигоаденилатсинтаза
- E. Гемагглютинин

# Тестовые задания для самоконтроля

14. Выберите показание для применения риамиловира из перечисленных:

- A. Лечение гриппа
- B. Лечение аденовирусной инфекции
- C. Лечение риновирусной инфекции
- D. Лечение коронавирусной инфекции
- E. Лечение респираторно-синцитиальной инфекции

# Тестовые задания для самоконтроля

15. Укажите противовирусный препарат с опосредованным механизмом действия:

- A. Кагоцел
- B. Римантадин
- C. Риамиловир
- D. Умифеновир
- E. Энисамия йодид

# Тестовые задания для самоконтроля

16. Укажите наиболее частый побочный эффект осельтамивира из предложенного:

- A. Тошнота и рвота
- B. Агранулоцитоз
- C. Психоневрологические расстройства
- D. Токсический гепатит
- E. Озноб

# Тестовые задания для самоконтроля

17. Из предложенных выберите препарат, который может быть использован для лечения ОРВИ негриппозной этиологии у беременных:

- A. Осельтамивир
- B. Имидазолилэтанами́д пентадиовой кислоты
- C. Риамилловир
- D. Интерферон альфа-2b
- E. Тилорон



# Тестовые задания для самоконтроля

18. Из предложенных выберите препарат, нарушающий процессы эффлюкса вирусов гриппа из клетки:

- A. Занамивир
- B. Римантадин
- C. Имидазолилэтанамида пентадиовой кислоты
- D. Умифеновир
- E. Энисамия йодид

# Тестовые задания для самоконтроля

19. Укажите временной промежуток, в течение которого оценивается клиническая эффективность противовирусного препарата:

- A. 6 часов
- B. 12 часов
- C. 24 часа
- D. 48 часов
- E. 72 часа

# Тестовые задания для самоконтроля

20. Выберите длительность курса приёма осельтамивира с целью постконтактной профилактики гриппа:

- A. 1 день (однократное применение)
- B. 2 дня
- C. 5 дней
- D. 7 дней
- E. 10 дней

# Ответы к тестовым заданиям

| № | Ответ | №  | Ответ | №  | Ответ | №  | Ответ |
|---|-------|----|-------|----|-------|----|-------|
| 1 | С     | 6  | А     | 11 | А     | 16 | А     |
| 2 | Е     | 7  | В     | 12 | Д     | 17 | Д     |
| 3 | В     | 8  | С     | 13 | А     | 18 | А     |
| 4 | С     | 9  | С     | 14 | А     | 19 | Д     |
| 5 | В     | 10 | Е     | 15 | А     | 20 | Е     |

# Список литературы

- Antiviral properties, metabolism, and pharmacokinetics of a novel azolo-1,2,4-triazine-derived inhibitor of influenza A and B virus replication / I. Karpenko, S. Deev, O. Kiselev [et al]. // Antimicrob. Agents Chemother. 2010. Vol. 54. № 5. p. 2017-2022.
- Diwaker D, Mishra KP, Ganju L. Potential roles of protein disulphide isomerase in viral infections. Acta Virol. 2013;57(3):293-304.
- Krammer F. и др. Influenza // Nat. Rev. Dis. Prim. 2018. Т. 4. № 1. С. 1–21.
- Motavaf V. L. и др. Characterization of a border disease virus isolate originating from Slovakia // Acta Virol. 2013. Т. 57. № 4. С. 389–396.
- N.R. Khanna, Gerriets V. Interferon. [Электронный ресурс]. 2020. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555932/>. Дата обращения: 25.04.20.
- Uyeki T. M. Influenza // Ann. Intern. Med. 2017. Т. 167. № 5. С. ITC33–ITC48.
- Zeng L. Y., Yang J., Liu S. Investigational hemagglutinin-targeted influenza virus inhibitors // Expert Opin. Investig. Drugs. 2017. Т. 26. № 1. С. 63–73.
- Аликеева Г. К. Инфекционные болезни : Учебник / Аликеева Г. К., Венгеров Ю. Я., Ющук Н. Д.. — 2-е изд. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 704 с. — ISBN 978-5-9704-2671-5.
- Артюшкин С. А., Еремина Н. В. Дифференциальная диагностика и рациональная терапия вирусных поражений верхних дыхательных путей // Русский медицинский журнал. 2016. № 4. С. 245–250.
- Боткина А.С. Индукторы интерферона в лечении респираторных вирусных инфекций у детей // Практика педиатра. 2019. № 1. с. 3-6.

# Список литературы

- Василевский И.В., Лавриненко А.В. Клинико-фармакологическое обоснование применения интерферонов в клинической практике// «Здравоохранение». 2016. № 7.С. 51 – 63.
- Василевский И.В., Лавриненко А.В. Клинико-фармакологическое обоснование применения интерферонов в клинической практике // Здравоохранение. 2016. № 7. с. 51-63.
- Васин А.В. Новые подходы к разработке средств диагностики и химиотерапии гриппа с использованием геномных и постгеномных технологий : дис. ... д-ра мед. наук : 03.01.04. / Васин Андрей Владимирович. СПб., 2018. 311 с.
- Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. Путь доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. Дата обращения: 14.08.2020.
- Грипп у беременных [Электронный ресурс] : клинические рекомендации / Некоммерческое партнёрство «Национальное научное общество инфекционистов». Путь доступа: <http://nnoi.ru/uploads/files/Gripp.pdf>. Дата обращения: 15.08.2020.
- Грипп у взрослых [Электронный ресурс] : клинические рекомендации / Некоммерческое партнёрство «Национальное научное общество инфекционистов». Путь доступа: <http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Gripp.pdf>. – Дата обращения: 15.08.2020.
- Грипп у взрослых [Электронный ресурс] : клинические рекомендации / Некоммерческая корпоративная организация «Международная ассоциация специалистов в области инфекций» ("МАСОИ"). 2017. Путь доступа : <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/909>. Дата обращения : 10.07.2020.
- Грипп у детей [Электронный ресурс] : клинические рекомендации / Межрегиональная общественная организация «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (МОО АВИСПО), Международная общественная организация «Евро-Азиатское Общество по Инфекционным Болезням». 2017. Путь доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/172>. Дата обращения: 3.08.2020.
- Денисов Л.А., Шолохов И.В. Открытие интерферона и его клиническое применение // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение .2017. №1 (18). С. 23 31.

# Список литературы

- Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: К 60-летию открытия интерферонов // Вопросы вирусологии. 2018. №1. С. 10-18.
- Инфекционные болезни : национальное руководство / под ред. Н. Д. Ющук, Ю. Я. Венгеров. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1056 с.
- Исаков Д.В., Исаков Д.А. Циклоферон: механизмы действия и новые перспективы применения в клинической практике // Клиническая медицина. 2015. № 9. с. 46-51.
- Козлов С.Н., Страчунский Л.С. Современная антимикробная химиотерапия : руководство для врачей ; 2-е изд. М. : МИА, 2009. 448 с.
- Коротяев А. И., Бабичев С. А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология : учебник для мед. вузов. — 4-е изд., испр. и доп. — СПб. : СпецЛит, 2008. — С. 308. — 767 с. : ил.
- Оспельникова Т. П., Носейкина Е. М. Применение препаратов интерферона в клинической практике // Лечебное дело. 2005. №1. С. 25-29.
- Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых [Электронный ресурс] : клинические рекомендации / Некоммерческое партнёрство «Национальное научное общество инфекционистов». 2014. Путь доступа : [http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/ORVI\\_adult.pdf](http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/ORVI_adult.pdf). Дата обращения : 30.07.2020.
- Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации. Москва, 2020. Вып. 7. 166 с.
- Сигнальные TLR/RLR-механизмы иммуномодулирующего действия препаратов ингавирина и тимогена / Т.М. Соколова, В.В. Полосков, А.Н. Шувалов [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. 2019. Т. 18. 1. с. 60-66.
- Триазавирин – противовирусный препарат нового поколения : монография / под ред. О.Н. Чупахина, О.И. Киселёва. Екатеринбург, 2016. 254 с.
- Щелканов М. Ю. и др. Патогенез гриппа: механизмы модуляции белками возбудителя // 2015. Т. 7. № 2. С. 31–46.